UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1970 - THÈSE N° 178

LA TYROSINOSE

à propos d'une observation nouvelle

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
Le Mardi 8 Septembre 1970

par Pierre CIXOUS

Interne des Hôpitaux de Bordeaux

Né le 11 Novembre 1938, à ORAN (Algérie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. P. VERGER, *Professeur* . . . . . Président

J. BENTEGEAT, *Agrégé* . . . . . } Juges

C. MARTIN, *Agrégé* . . . . . }

J. M. GUILLARD, *Agrégé* . . . . . }

IMPRESSION OFFSET, 28, RUE DU MARÉCHAL-JOFFRE - BORDEAUX - TÉL. 52.95.36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0025

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1970 - THÈSE N° 178

LA TYROSINOSE

à propos d'une observation nouvelle

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
Le Mardi 8 Septembre 1970

par Pierre CIXOUS

Interne des Hôpitaux de Bordeaux

Né le 11 Novembre 1938, à ORAN (Algérie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. P. VERGER, *Professeur* . . . . . Président
J. BENTEGEAT, *Agrégé* . . . . . Juges
C. MARTIN, *Agrégé* . . . . . Juges
J. M. GUILLARD, *Agrégé* . . . . . Juges

IMPRESSION OFFSET, 28, RUE DU MARÉCHAL-JOFFRE - BORDEAUX - TÉL. 52.95.36

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma famille et à mes amis.

Aux Médecins Biologistes

Mme ROULLEAU

Melle I. ANTENER

M. FARRIAUX

sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé.

A Mesdames les Puéricultrices et Infirmières

du Service du Professeur VERGER.

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur C. MARTIN

Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Je vous exprime ma gratitude pour votre permanente disponibilité, votre enseignement passionnant et les conseils amicaux dont vous avez su me faire bénéficier depuis mon arrivée à l'Hôpital des Enfants.

Monsieur le Docteur J. BENTEGEAT

Maître de Conférence Agrégé d'Immunologie, Sérologie et Hématologie,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de Service.

J'ai toujours apprécié la richesse des contacts avec vous.
Je vous remercie de la compréhension et de la sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard.

Monsieur le Docteur J.M. GUILLARD

Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie et de Génétique,

Tu m'as guidé dans l'élaboration de cette thèse avec beaucoup d'amitié, de patience et d'efficacité.
Tu as mis à ma portée, par ta présence, tes conseils, ton sens pédagogique, le difficile métier de Pédiatre.
Je t'en exprime ma grande reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. VERGER

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service,
Officier des Palmes Académiques,
Médaille d'Honneur de l'Académie de Médecine.

Mon cher Maître,

Vous m'avez fait l'honneur de me compter parmi vos élèves.
Vous resterez toujours à mes yeux le plus grand exemple d'intelligence, de probité et de noblesse.
Puisse votre présence et votre enseignement continuer longtemps à éclairer les jeunes médecins qui me suivront.

Que ce travail soit un modeste témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

La tyrosinose est une maladie neuve.

SAKAI et collaborateurs en ont, en effet, rapporté, en 1957 (65,66) la première observation incontestable chez un enfant dont le tableau clinique associe une cirrhose et un rachitisme vitamino-résistant. Ils mettent en évidence le mécanisùe de cet état pathologique en dosant l'oxydase para-hydroxy-phényl-pyruvique (P.H.P.P.), qui est anormalement abaissée, et de manière isolée, au niveau du foie. Cette absence d'oxydase entraîne un blocage de la chaîne métabolique de dégradation de la tyrosine.

Les observations vont alors se multiplier et près de 80 sont actuellement dénombrées :

ROYER et BERNARD (60) rapportent en 1961 un cas de cirrhose congénitale avec rachitisme et tyrosinurie, puis LELONG (39), la même année, publie un cas dans lequel, au rachitisme et à la cirrhose, s'ajoute une tubulopathie de type de Toni-Debré-Fanconi, avec acidose et diabète gluco-phospho-aminé. Cette tubulopathie est ici un symptome primordial.

ZETTERSTROM (84), en 1963, puis GENTZ (18 - 20), regroupent plusieurs cas analogues caractérisés par leur incidence familiale, par l'association cirrhose-tubulopathie-rachitisme vitamino-résistant, par l'existence d'une augmentation de la tyrosine plasmatique et l'apparition d'une tyrosilurie majeure où prédomine l'acide para-hydroxy-phényl-lactique (P.H.P.L.).

GENTIL (16), en 1964, puis TRON (72) en 1965, publient des cas voisins.

POINSO, en 1965 (58), cite le premier cas de tyrosinose chez un adulte : un nanisme important, secondaire à un rachitisme vitamino-résistant polyfracturaire, s'associe là encore à une cirrhose et une tubulopathie.

HALVORSEN (25), puis NORDIO (52) viennent enrichir, en 1966, les publications déjà existantes par leurs cas personnels, puis LAROCHELLE, SCRIVER et SILBERBERG (40) rapportent 41 cas de tyrosinose (la moitié des cas publiés jusqu'à maintenant), tous groupés dans un site géographique isolé au Québec, mettant ainsi en lumière, d'une part le caractère génétique ici manifeste, d'autre part, l'homogénéité clinique, biologique, et évolutive de cette affection.

.../...

Les premières tentatives thérapeutiques par des régimes restrictifs pauvres en phénylalanine et en tyrosine ont été réalisés par HALVORSEN (29), puis GENTZ (23), SCRIVER, KOGUT (33) et collaborateurs.

Ainsi, on a pu voir, en quelques années, se préciser l'aspect de la tyrosinose :

- maladie génétique (fréquente consanguinité)

- elle débute toujours très précocément

- elle associe cirrhose, tubulopathie et rachitisme

- son primum movens est un défaut congénital de la synthèse hépatique de l'oxydase P.H.P.P., entraînant le blocage de la chaine catabolique de la tyrosine et, en conséquence :

  . son accumulation anormale dans le sang

  . son apparition en quantité excessive dans les urines, associée à ses catabolites anormaux (acides para-hydroxy-phényl-pyruvique (acide P.H.P.P.), para-hydroxy-phényl-lactique (acide P.H.P.L.), acide para-hydroxy-phényl acétique (acide P.H.P.A.)).

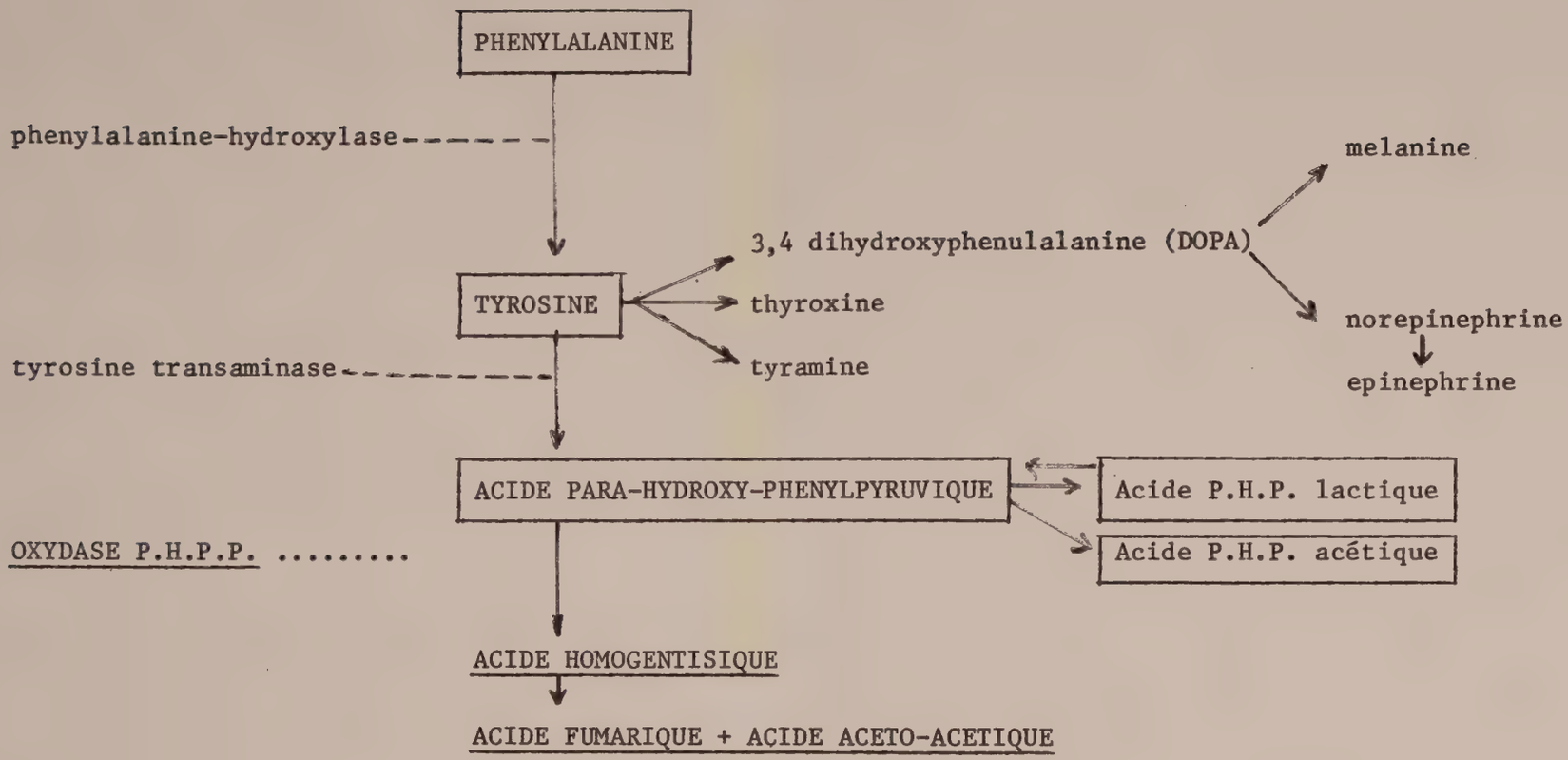
Nous avons eu l'occasion d'observer, d'étudier et de traiter un nouveau cas de tyrosinose dans le service du Professeur P. VERGER à l'Hôpital des Enfants de BORDEAUX. Il nous a donc paru intéressant de confronter aux données de la littérature certains éléments de cette observation afin de tenter de répondre aux questions que pose encore l'affection, et en particulier :

- sur quels éléments peut-on faire un diagnostic très précoce de tyrosinose ?

- la tyrosinose peut-elle être guérissable ? Par quels moyens et à quelles conditions ?

.../...

METABOLISME DE LA TYROSINE



LE METABOLISME DE LA TYROSINE

RAPPEL BIOCHIMIQUE (d'après FONTAINE et FARRIAUX) (14)

Chez l'homme, la tyrosine a deux origines :

- directe : alimentaire

- indirecte : à partir de la phénylalanine, dont elle dérive par hydroxylation. Son catabolisme est le suivant (cf. tableau I).

Elle réagit avec l'acide alpha-cétoglutarique pour donner de l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique (acide P.H.P.P.) et de l'acide glutamique. Cette réaction est sous la dépendance d'une transaminase. Le phosphate de Pyridoxal est le coenzyme de cette réaction, et son substrat, l'acide alpha-céto-glutarique. On a pu extraire du foie de divers mammifères cette tyrosine-transaminase.

La seconde étape du métabolisme de la tyrosine conduit de l'acide P.H.P.P. à l'acide homogentisique. Plusieurs transformations doivent avoir lieu :

- hydroxylation du noyau aromatique

- migration de la chaine latérale

- oxydation et décarboxylation de cette chaine latérale

Ces réactions sont catabolisées par un enzyme présent dans le foie de nombreux mammifères : l'OXYDASE P.H.P.P.

.../...

La vitamine C et certaines substances réductrices (Coenzyme Q 10 - 2-6 Dichlorophénol-indophénol réduit...) favorisant cette réaction enzymatique.

L'Oxydase P.H.P.P. est inhibée in vivo et in vitro par la présence d'un excès de l'acide P.H.P.P. lui-même qui peut former, avec l'enzyme, un complexe stable ayant perdu ses propriété oxydasiques.

La vitamine C et les autres substances réductrices sont des protecteurs de l'activité oxydasique P.H.P.P. contre les agents oxydants formés à partir de l'excès de substrat.

BLOC DU METABOLISME DE LA TYROSINE

Le bloc siège entre l'acide P.H.P.P. et l'acide homogentisique : il s'agit d'un déficit en Oxydase P.H.P.P., complet ou partiel. Des études enzymatiques ont montré, dans la tyrosinose congénitale, une absence d'activité de la P.H.P.P. dans le foie et dans le rein, alors que la tyrosine transaminase et l'homogentisate oxydase avaient une activité normale.

Les conséquences métaboliques de ce blocage enzymatique sont les suivantes :

1°/ Dans le sang

Une HYPERTYROSINEMIE.

- la tyrosinémie a un taux normal inférieur ou égal à 1,5 mg/100 ml.
- elle est ici située à un chiffre cinq ou dix fois plus fort.
- elle peut être soit isolée, soit s'accompagner d'une HYPERPHENYLALANINEMIE. (la phénylalanine est le précurseur de la tyrosine).

.../...

. celle-ci est très inconstante et toujours modérée.

Une HYPERMETHIONINEMIE

peut également être retrouvée :

. dans les seuls cas où l'insuffisance hépatique est manifeste et majeure.

. c'est le reflet de la défaillance hépatique, et non pas celui de l'accumulation de corps anormaux en amont du blocage enzymatique.

. elle a été retrouvée dans d'autres insuffisances hépatiques sévères d'origine très variable.

LES AUTRES ACIDES AMINES PLASMATIQUES SONT A DES TAUX NORMAUX.

2°/ Dans les urines

LA TYROSILURIE

. on désigne sous ce terme l'élimination urinaire de tyrosine et des acides P.H.P.P., P.H.P.L., P.H.P.A. que l'on retrouve abondamment, mais à des taux respectifs variables dans les urines. Ils existent normalement en très faibles quantités dans l'urine humaine.
(l'acide P.H.P.P. a comme dérivés les acides P.H.P.L. et P.H.P.A.).

. l'excrétion urinaire de tyrosine est toujours très importante, quelquefois sous forme de cristaux.

. les dérivés de la tyrosine sont également éliminés en grande quantité, les plus abondants étant l'acide P.H.P.L., puis l'acide P.H.P.P., qui se réduit rapidement in vivo en P.H.P.L. dont le taux lui devient rapidement supérieur.

.../...

Les protéines alimentaires contiennent 500 mg de phénylalanine + tyrosine pour 1 g d'azote. Si le bloc enzymatique est complet, on doit retrouver pour 1 g d'azote urnaire, un rapport comparable de tyrosine et de ses dérivés. L'étude de ce rapport permet de classer les différents cas de tyrosinose en "blocs complets" et "blocs incomplets". Souvent, le bloc est incomplet. Mais la clinique, le retentissement sur les fonctions biologiques hépatiques et les fonctions rénales, et l'évolution ne permettent aucune distinction pratique entre un bloc complet et un bloc incomplet. Un bloc incomplet ne semble donc pas nécessairement de meilleur pronostic. GENTZ (19) signale une excrétion excessive d'acide Delta-amino-lévulinique dans les urines de six tyrosinoses.

CONSEQUENCE DU BLOC METABOLIQUE DE LA TYROSINE

Il semble bien établi, actuellement, que ce bloc n'est pas secondaire à la cirrhose, mais primitif, et que l'accumulation de métabolites en amont du blocage enzymatique entraîne, par un effet toxique, dont le primum movens est encore mal précisé, des lésions secondaires tant au niveau du foie que du rein.

L'amélioration des fonctions hépatiques et tubulaires après l'instauration d'un régime restrictif en phénylalanine et en tyrosine a été assez régulièrement constatée. Actuellement, un nombre croissant d'observations insiste sur la reversibilité des lésions hépatiques et tubulaires, à la suite de l'établissement de règles diététiques précoces et strictes (13, 30).

.../...

METHODES D'ETUDES DU BLOC DU METABOLISME DE LA TYROSINE

1°/ dans le sang

Méthodes :

a) 1'ALPHA-NITROSO-BETA-NAPHTOL réagit en présence de tyrosine pour donner un complexe rose. Ce complexe, après modification par l'acide nitrique, peut être dosé en spectro-photomètre.

b) CHROMATOGRAPHIE SUR COLONNES ECHANGEUSES d'IONS

(méthode de Moor, Spackmann et Stern)

Cette méthode, utilisée par la plupart des auteurs a été également utilisée ici par Monsieur le Docteur FARRIAUX.

Résultats :

Les chiffres normaux sont pour la tyrosine de 0,5 à 1,5 mg/100 ml. Dans la tyrosinose, les chiffres retrouvés sont, habituellement, de 5 à 15 mg/ml, tandis que les taux des autres acides aminés sanguins sont normaux, sauf la méthionine, souvent augmentée et la phénylalanine,quelquefois.

2°/ dans les urines

a) réactions quantitatives :

- réaction de Millon : la tyrosine et ses dérivés donnent une coloration rouge avec le réactif de Millon (il est fait de Nitrate mercurique en solution dans de l'acide nitrique dilué).

- réaction à l'alpha-nitroso-béta-naphtol : elle met en évidence une tyrosilurie plus ou moins importante selon l'intensité de la coloration rose prise par la réaction urinaire.

.../...

- réaction de Folin, de la 2-4 D.N.P.H., réaction au perchlorure de fer.

b) réactions qualitatives :

- chromatographie bidimensionnelle ou unidimensionnelle sur papier.

- chromatographie sur colonnes

Pour les acides P.H.P.P., P.H.P.L., P.H.P.A., on peut utiliser une technique de chromatographie en couches minces sur gel fluorescent.

Il s'agit d'une chromatographie multidimensionnelle utilisant 3 types de solvants. Après repérage de la tache de chacun de ces 3 corps, on procède à leur élution, et à leur dosage spectrophotométrique.

On trouve, habituellement, en quantité décroissante dans les urines :

- l'acide P.H.P.L. avant tout
- puis l'acide P.H.P.P.,
- enfin l'acide P.H.P.A.

Quant à l'élimination de tyrosine, elle est souvent moins importante que celle de l'acide P.H.P.L.

ETUDE DES METABOLITES ANORMAUX DANS LE FOIE ET DANS LE REIN

- tyrosine : elle est présente en quantité anormalement élevée sans augmentation associée de ses métabolites

- méthionine : il y a trois fois plus de méthionine libre que de tyrosine dans le foie et dans le rein

.../...

EPREUVES DE SURCHARGE EN PHENYLALANINE ET EN TYROSINE

Elles permettent de constater, par rapport à un sujet normal :

1°/ une majoration de la tyrosilurie, majoration très prolongée,

2°/ en général ces épreuvent entraînent :

- une augmentation des acides aminés excrétés dans les urines

- une aggravation des signes de tubulopathie

3°/ une persistance anormalement prolongée, à des taux anormalement hauts, de la flèche de la tyrosinémie.

ETUDE DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE DU FOIE

On retrouve une diminution très nette et isolée de l'activité oxydasique P.H.P.P. Les autres activités enzymatiques doivent être retrouvées intactes pour donner à ce résultat toute sa valeur. Quand il y a hépatome secondaire du foie (Gentz 1969) (19) on a mis en évidence une totale disparition de l'oxydase P.H.P.P. au niveau du tissu néoplasique.

OBSERVATION DE FRANCK E.

Franck est né à terme le 28 Février 1969. Il pèse 4 kg 900. C'est le 5ème enfant de parents non consanguins et bien portants. Les 4 autres enfants sont sains et ne présentent aucune tare apparente.

Franck entre à l'âge de 4 jours dans le service du Professeur VERGER pour un état neurologique d'origine imprécise : cyanosé, érythrosique, légèrement dyspnéique, l'enfant est hyper-excitable, criard, trémulant, pré-convulsif ; une petite hypoglycémie (0,40) et une probable anoxie per-natale peuvent en être responsables.

Rapidement résolutif, cet état ne laissera aucune séquelle neurologique. La ponction lombaire aura éliminé une hémorragie méningée et une méningite. Le fond d'oeil est normal. L'électroencéphalogramme ne montre que quelques rares paroxysmes sur un fond de tracé pauvre et lent.

En fait, l'examen clinique, dès ce premier séjour, met en évidence une série de signes qui prendront toute leur signification ultérieurement. Sur le plan clinique, on note :

- un syndrome hémorragique clinique

  hémorragie sous conjonctivale

  hématurie microscopique prolongée

et un foie discrètement augmenté de volume

Le bilan biologique est alors le suivant :

dans le sang :

.../...

- numération formule : 6.500.000 globules rouges avec 22 g d'hémoglobine. Les chiffres des plaquettes et des globules blancs sont normaux.

- taux de prothrombine : 20 %

- thromboélastogramme : normal

- glycémie (méthode à la glucose oxydase) 0,40 g/l

- bilirubinémie (mixte) : 25 mg/l

- azotémie : normale 0,10 g/l

dans les urines :

hématurie, albuminurie légère et glycosurie à 5 g/l.

Urographie intra-veineuse et cystographie permettent d'éliminer une cause urologique malformative à l'origine de cette hématurie anormalement abondante et prolongée. Celle-ci est donc mise sur le compte de l'effondrement du taux de prothrombine, lui-même attribué à une maladie hémorragique néonatale commune.

Cependant, si la numération formule, la glycémie, la bilirubinémie se normalisent en cours d'hospitalisation, le taux de prothrombine n'arrive pas à remonter franchement, malgré une thérapeutique associant vitamine K à doses importantes et répétées et plasmathérapie. Les chiffres de la prothrombine seront successivement de 20, 25, 35 puis 25 %.

L'enfant quitte une première fois l'Hôpital après 15 jours d'hospitalisation, sans qu'on ait compris la signification de l'hypoprothrombinémie prolongée. Il est conclu, provisoirement, à l'association d'une probable anoxie pré ou pernatale avec polyglobulie, d'une petite hypoglycémie avec légère souffrance cérébrale transitoire et d'une maladie hémorragique néonatale simple mais prolongée.

L'enfant revient au bout de 15 jours, c'est-à-dire à l'âge de 1 mois.

Il présente une entérite à colibacilles pathogènes O 111 B 4.

.../...

De nouveau, concomitamment à un état de pré-toxicose se manifestent les mêmes signes cliniques et biologiques :

- l'hépatomégalie est persistante.

  Elle est lisse, régulière. Elle est accompagnée d'une petite splénomégalie.

- une hématurie microscopique est retrouvée. Le taux de prothrombine est à 15 % alors que l'enfant a plus de 1 mois.

Un syndrome hémorragique existe donc et son exploration donne les résultats suivants : il s'agit d'une atteinte globale et massive du complexe prothrombinique.

- prothrombine vraie : 27 %

- proconvertine + facteur de Stuart : 10 %

- facteur antihémophilique B : 10 %

- proaccélérine : 45 %

Une fois de plus vitamine K et plasma concentrés prescrits à doses répétées et importantes sont inefficaces.

Un bilan biologique complémentaire donne les résultats suivants :

FOIE :

- tests hépatiques :

  Thymol 27
  Kunkel 11
  Hanger +

- transaminases : SGOT : 44 unités
  SGPT : 39 unités

- bilirubinémie : inférieure à 10 mg/litre.

REIN :

- urée sanguine : 0,18 g/l

.../...

- chimie des urines : albumine 0
  glycosurie 0
  urée urinaire : 15 g‰

- pH sanguin : 7,43

- bilan hydroélectrolytique du sérum : chlore
  108 Meq/l
  Na
  135 Meq/l
  K
  5,9 Meq/l

Les PLAQUETTES sont à un taux normal.

La CALCEMIE est à 90 mg/l.

L'enfant quitte le service au bout d'un mois d'hospitalisation. Son entérite a lentement guéri. Son développement psychomoteur ne semble pas très atteint. Il est cependant un peu retardé. Diagnostic de sortie : entérite à colibacille O 111 B 4
maladie hémorragique prolongée.

C'est au cours de sa troisième hospitalisation, alors que l'enfant est âgé de deux mois et demi et a présenté une hématurie macroscopique qui alarme son médecin, que le diagnostic va être cerné.

L'enfant a grossi de 500 g en 15 jours. Il mesure 60 cm.

CLINIQUEMENT

Les signes s'accentuent et se regroupent.

- l'enfant présente un syndrome hémorragique :

.../...

urines hématuriques colorant les langes, tendance ecchymotique aux points de piqûres.

- son abdomen est tendu, augmenté de volume, luisant

- la palpation montre un gros foie ferme et régulier débordant de 3 cm et demi le gril costal

- l'enfant présente des vomissements assez fréquents

- trois éléments enfin doivent être notés :

  . un développement psychomoteur peu perturbé

  . l'odeur forte de ses urines, qui "sentent le poisson". Cette odeur sera, dorénavant, constamment retrouvée.

  . l'intensité inhabituelle de la coloration rousse des cheveux, et de l'aspect carminé des muqueuses bucco-linguo-pharyngées.

BIOLOGIQUEMENT

Le complexe prothrombinique reste globalement effondré au-dessous de 10 %. Il ne remonte pas malgré les doses répétées de vitamine K et de plasma.

Prothrombine vraie)
Proconvertine (
Facteur de Stuart) sont à moins de 5 %
Facteur anti-hémophilique B (

La proaccélérine est à 18 %

Le facteur anti-hémophilique A est à 100 %.

Ces résultats permettent ainsi d'éliminer une maladie congénitale par déficit isolé d'un élément du complexe

.../...

prothrombinique.

Les tests hépatiques sont perturbés

Hanger +++

Thymol 27°

Kunkel 12°

Bilirubinémie (mixte) 15, puis 30 mg %°

Transaminases SGOT : 115 unités

SGPT : 20 unités

L'électrophorèse montre des protides

totaux bas :		43 g/l
albumines		24 g/l
globulines	α 1	2,3 g/l
	α 2	3,6 g/l
	β	2,8 g/l
	γ	10,3 g/l

La glycémie est variable, dans les limites de la normale (0,65, 0,36 et 0,79 g/l).

Le cholestérol total est à 2,65 g/l

Le cholestérol estérifié : 1,95 g

Le rapport total/estérifié : 0,75

Le fibrinogène est à 3 g/l.

Le diagnostic étiologique de cette atteinte hépatique s'oriente vers celui d'une cirrhose, après l'élimination d'une hépatite virale commune : jamais d'ictère, bilirubinémie toujours faiblement augmentée, transaminases à la limite supérieure de la normale ; d'ailleurs, les recherches biologiques concernant la rubéole, la toxoplasmose, l'herpès, la maladie des inclusions cytomégaliques, sont négatives ;

.../...

le B.W. et la réaction de Paul-Bunel et Davidson également.

Dans le cadre d'un diagnostic de cirrhose chez un nourrisson, la mucoviscidose est rejetée (test à la sueur normal) ; par contre, la galactosémie est un moment envisagée : l'épreuve de charge en galactose montre l'incapacité du foie à métaboliser la galactose en glucose : la glycémie reste basse, passe même de 0,83 à 0,50 à la 60ème minute, puis remonte à 0,70 g à la 150ème minute. Mais l'enfant n'a jamais présenté de galactosurie. Aucune catarracte n'est décelée à différents examens échelonnés sur plusieurs mois.

Nous n'avons pas recherché une diminution de la galactose-uridyl-transférase.

Le diagnostic de fructosémie est également récusé : si on trouve une fructosurie de manière pratiquement constante, celle-ci reste basse (3 g par litre puis 1,93 g, 2,60 g, 2,80 g/l), et le plus souvent associée à du saccharose ou à du glucose.

L'épreuve de charge en fructose montre, là encore, une courbe analogue à celle de l'épreuve de charge en galactose : augmentation massive de la réductémie (2,5 g/l) contrastant avec une courbe de glycémie en plateau (0,80 à 1 g/l) sans d'ailleurs d'hypoglycémie.

La similitude des deux courbes de glycémie, après épreuves de charge en galactose, puis en fructose (augmentation de la réductémie, sans augmentation de la glycémie), nous semble être la preuve d'une incapacité de la cellule hépatique de ce foie cirrhotique, à métaboliser du glucose rapidement à partir d'autres sucres en C6.

La maladie de Wilson est également rejetée : il n'y a pas de signes neurologiques, pas de signes oculaires et la cirrhose de la maladie de Wilson ne présente guère un tel caractère de précocité.

Ce sont les résultats des différentes chromatographies des acides aminés dans le sang et les urines qui imposent le diagnostic de tyrosinose.

L'enfant est alors âgé de 4 mois.

Une chromatographie unidimensionnelle du sérum

.../...

(réalisée à BORDEAUX par Madame F. ROULLEAU) met en évidence l'existence de deux taches anormales et importantes de tyrosine et de méthionine.

Il n'y a pas d'hyperaminoacidémie. Il s'agit donc d'une augmentation solitaire de ces deux acides aminés dans le sérum.

Une chromatographie des acides aminés urinaires (Madame F. ROULLEAU) montre une aminoacidurie massive à 10 mg/kg/24 h puis à 23 mg/kg/24 h.

A côté de taches anormales mais peu significatives de proline, d'hydroxyproline et d'acide glutamique, on remarque surtout d'importantes taches de tyrosine, de Méthionine et de phénylalanine.

Ces résultats sont confirmés et précisés par les chiffres obtenus à l'analyse du 30.7.1969 (Dr FARRIAUX - Lille).

La chromatographie sur colonnes montre en effet :

a) dans le sang : un chromatogramme normal quantitativement et qualitativement, sauf pour deux acides aminés :

- la tyrosine qui atteint 15 mg pour 100 ml (taux normal : inférieur à 2 mg pour 100 ml)

- la méthionine qui atteint 11 mg pour 100 ml

- le taux de phénylalanine est légèrement augmenté (4 mg pour 100 ml)

b) dans les urines : l'aminoacidurie est également augmentée, les acides aminés qui sont augmentés étant surtout la tyrosine (80 mg/24 h) ainsi que la méthionine dont l'augmentation est moyenne (28 mg/24 h).
Une chromatographie sur colonnes (électrophorèse sous haute tension), faite ultérieurement par Melle I. ANTENER, alors que l'enfant était sous régime non restrictif, a confirmé ces résultats et a permis d'avoir une idée plus précise des

.../...

anomalies urinaires retrouvées dans ce cas : on constate, comme le montre le tableau ci-après, une augmentation importante de la Phenylanine, de la Tyrosine et de la Methionine excrétées dans les urines des 24 heures. D'autres acides aminés sont également anormalement excrétées dans les urines, mais de manière moins considérable (proline, hydroxyproline, alanine, glycine, serine, thréonine...).
La réaction à l'alpha-nitroso-béta-naphtol s'est par ailleurs, révélée fortement positive. Cette réaction confirme l'existence d'une tyrosilurie importante. Quant aux dosages d'acides organiques dans les urines, nous avons trouvé les résultats suivants :

- pour l'acide P.H.P.P.il zxiste une tache très importante évaluée à 160 mg/24 h à 126 mg ultérieurement par litre (Dr FARRIAUX), puis 328,31 mg/24 h (Melle ANTENER le 22/1/1970).

- il n'y a pas d'acide P.H.P.A. et P.H.P.L. en quantité suffisante pour être dosés dans l'échantillon que nous avons envoyé.

Une recherche dans le sang d'acides P.H.P.P. s'est révélée négative.

Au terme de ce bilan, caractérisé sur le plan clinique par une cirrhose avec insuffisance hépatique précoce et sévère, et sur le plan biologique par une hypertyrosinémie avec tyrosilurie, le diagnostic de tyrosinose peut être affirmé.

.../...

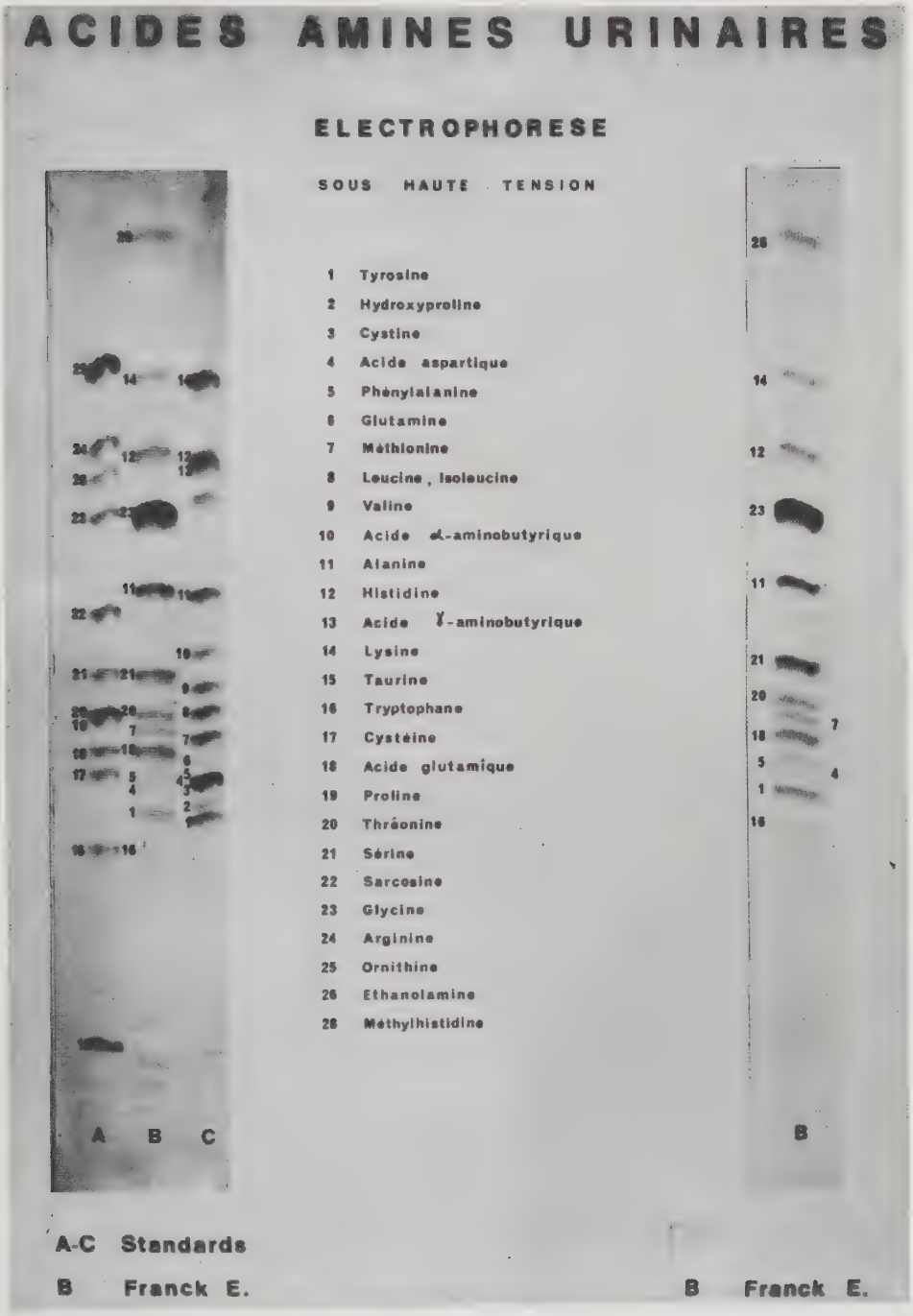

ACIDES AMINES URINAIRES
ELECTROPHORESE
SOUS HAUTE TENSION
1 Tyrosine
2 Hydroxyproline
3 Cystine
4 Acide aspartique
5 Phénylalanine
6 Glutamine
7 Méthionine
8 Leucine, Isoleucine
9 Valine
10 Acide α-aminobutyrique
11 Alanine
12 Histidine
13 Acide γ-aminobutyrique
14 Lysine
15 Taurine
16 Tryptophane
17 Cystéine
18 Acide glutamique
19 Proline
20 Thréonine
21 Sérine
22 Sarcosine
23 Glycine
24 Arginine
25 Ornithine
26 Ethanolamine
28 Méthylhistidine
A B C
B
A-C Standards
B Franck E.
B Franck E.

figure 1

Acides aminés urinaires 3.12.69 (enfant sous régime non restrictif)	E. Franck 9 mois	Valeurs norm. 9 - 24 mois
Acide cystéique	2,93 mg/24 h	
Phosphoéthanolamine	9,31	
Taurine	traces	2.3.-14.0
Sulfoxydes de méthionine	présent	
Hydroxyproline	~ 14.09	
Acide aspartique	5.04	0-5.1
Thréonine	17.10	3.1-8.8
Sérine	31.45	6.8-12.6
Asparagine + glutamine	52.32	2-60
Acide glutamique	2.26	
Proline	~ 4.16	0-0.3
Citrulline	présent	
Glycine	85.98	10.7-42.1
Alanine	22.00	5.7-14.6
Ac. α - amino-adipique)	traces	
Ac. α - amino-n-butyrique)		
Cystine	-	0-8.4
Valine	~ 2.97	0-4.9
Méthionine	16.06	1.5-8.9
Isoleucine	0.46	0.4-5.5
Leucine	3.25	0.8-6.2
Tyrosine	55.57	1.1-9.1
Phénylalanine	17.43	0.83-7.8
β alanine	-	0-0.98
Acide β - Amino isobutyrique	-	
Hydroxylysine	présent	
Acide γ - amino-butyrique	-	0-1.5
Ornithine	3.83	0-7.3
Lysine	15.38	1.5-20.0
1 - méthylhistidine	-	0-42.3
Histidine	34.30	15.3-82.6
3 - méthylhistidine	?	
Tryptophane	présent	
Carnosine	~ 3.25	
Arginine	traces	0-2.1

.../...

figure 2

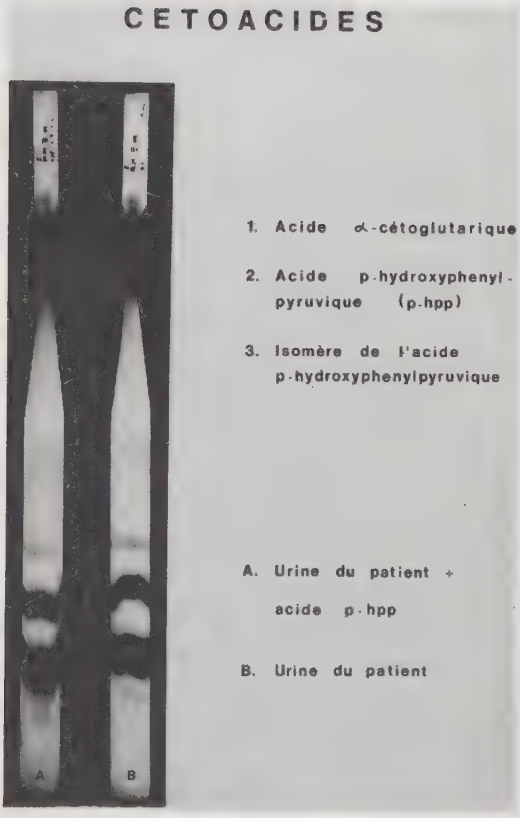


figure 3

DIETETIQUE

Des essais de régime sans tyrosine ont été réalisés à plusieurs reprises. Toujours délicats à mettre en oeuvre, ces régimes doivent surmonter le risque de carence protidique provoquée par la restriction qu'ils imposent. D'autre part, ils sont coûteux car leurs éléments de base (laits synthétiques pauvres en phénylalanine et en tyrosine, hydrolysats de caséine) ne sont pas fabriqués en France, et doivent être importés de Grande-Bretagne ou des U.S.A.

Nous avions connaissance de l'essai de HALVORSEN (28) qui, en 1967, mit, le premier, au point un régime dont l'efficacité biologique fut certaine (Cymogram non enrichi en tyrosine). Par contre, son efficacité clinique ne fut pas probante. Différentes tentatives ultérieures, inspirées du shéma de Halvorsen, ont été entreprises, dont certaines, semble-t-il, avec un indiscutable succès.

Nous avons procédé de la manière suivante :

Le régime du petitFranck a été calculé sur les bases théoriques suivantes :

- apport calorique minimum : 120 calories/kg/24 h
- apport protidique : 3 grammes/kg
- apport quotidien en tyrosine : 25 à 30 mg/kg
- apport quotidien en phénylalanine : 25 à 30 mg/kg soit, pour un enfant de 6500 g, environ 200 mg/24 h de phénylalanine et autant de tyrosine.

.../...

Un premier régime fut établi à base d'hydrolysat de caséine et de Minafen.

1°/ HYDROLYSAT DE CASEINE SANS TYROSINE ET PAUVRE EN PHENYLALANINE

Laboratoires GLAXO.

- pour 100 g de poudre, 75 g de protides qui contiennent :

. tyrosine : totalement absente

. phénylalanine : moins de 0,01 %

2°/ LE MINAFEN

Surtout utilisé dans le traitement de la phénylcetonurie, à cause de sa faible teneur en phénylalanine, le Minafen est un substitut synthétique du lait. Il est constitué, essentiellement, par :

. un hydrolysat de Protéines

. des huiles végétales

. des hydrates de carbone

dans la proportion suivante :

- pour 100 g de poudre, correspondant à 540 calories, ce "lait" contient :

. 48 g d'hydrates de carbone (glucose)

. 31 g de lipides (huile de maïs, noix de coco)

. 16 g de protides

- sans phénylalanine (moins de 20 mg)

- avec 8 à 10 mg de tyrosine

Notre régime fut donc ainsi constitué.

.../...

1 - SUR LE PLAN CALORIQUE

HYDROLYSAT GLAXO à 75 % de protides

	calories
- 25 g de poudre	
- soit, 19 g de protides x 4 cal ...	75 c.

MINAFEN

- 30 g de poudre	
- à 540 calories pour 100 g	160 c.

SACCHAROSE

- 30 gx 4 cal.....	120 c.

DEXTRINE-MALTOSE

- 35 g x 4 cal.....	140 c.

HUILE d'OLIVE

- 20 g x 9 cal.....	180 c.

SINLAC

- 8 cuillers à café :	
. 1 c.a.c. = 1 g de poudre	
. 100 g = 390 cal.....	30 c.

GLUCOSE

- 15 g x 4 cal.....	60 c.
	765 calories

Pour un enfant d'environ 6000 g, la ration calorifique était donc, avec ce régime, de 125 calories/kilo.

.../...

ASPECT DE LA RATION DES 24 HEURES

PROTIDES

Glaxo :	25 g à 75 % de protides	19 g
Minafen :	30 g à 16 % de protides	5 g
Sinlac :	8 g à 9 % de protides	0,72 g
		25 g environ de protides
		(= 100 calories)

GLUCIDES

Saccharose : 30 g

D. maltose : 35 g

Glucose : 15 g

Minafen : 15 g environ (30 g a 48 %)

Sinlac : 7 g (8 g a 86 %)

102 g de glucides

(= 410 calories environ)

LIPIDES

Huile d'olive : 20 g

Minafen : 9 g (30 g a 31 % de lipides)

Sinlac : 0,1 g (8 g à 1,2 %)

30 g environ de lipides

(250 calories)

.../...

La ration reconstituée est, en définitive, de 765 calories.

L'apport comparé en lipides, protides et glucides est le suivant :

Enfant de six kilos :

25 g de protides : 4,16 g de Pr./kg

102 g de glucides : 16,67 g de gluc/kg

30 g de lipides : 5 g de lip./kg

ce qui représente :

13 % de protides :

52 % de glucides :

35 % de lipides :

Quant à la teneur en tyrosine elle est la suivante :

Produit Glaxo : 0

Minafen : 100 g de poudre contiennent 810 mg.de tyrosine.

30 g de poudre correspondent donc à 250 mg de tyrosine, soit pour un enfant de 6 kilos qui reçoit cette ration de 30 g par jour, un apport de 45 mg/kg/24 h.

.../...

Composition approximative du Minafen (Allen & Hanburys Ltd.)

Pour 100 g :

Hydrolysat de protéine :	16 g
Ration azotée totale :	1,84 g
Phénylalanine :	inf. à 20 mg
L. Tyrosine :	0,81 g
DL Tryptophane :	0,41 g
DL Méthionine :	0,41 g
L. Arginine :	0,45 g
L. Histidine :	0,26 g
L. Lysine :	1,67 g
L. Leucine :	1,36 g
L. Iso-leucine :	1,12 g
L. Thréonine :	0,88 mg
L. Valine :	0,96 mg
Glucides (glucose) :	48,00 g
Lipides (huile de maïs, huile de noix de coco)	31 g
Sels minéraux	
Vitamines	

Hydrolysat de caséine sans tyrosine

Protéines :	75 %
dont : Isoleucine	3,5 %
Leucine	5 %
Méthionine	2 %
Lysine :	7 %
Histidine	1,5 %
Valine	5 %
Thréonine	3,5 %
Arginine	2,5 %
Cystine	0,25 %
Acide aspartique	6 %
Sérine	4 %
Acide glutamique	18 %
Proline	10,5 %
Glycine	2 %
Alanine	3,5 %
Inositol	0
Tryptophane	0
Phényl-Alanine	- de 0,01 %
Tyrosine	0
Sels minéraux	0
Vitamines	0

.../...

A ce régime sera adjoint une thérapeutique polyvitaminée à doses modérées :

- Vitamines D 5 gouttes (Stérogyl Roussel)
- Adégic 5 gouttes " "
- Frubiose calcique faible
  1 ampoule Laborat. Fr. de Thérap.
- Sirop de calcium Sandoz
  2 cuillers à café
- Vitamine B 12-Fer
  1 cuiller à soupe

Ce régime sera modifié progressivement : non dans les rapports respectifs protides/lipides/glucides, mais dans l'apport calorique global, augmenté dans l'espoir d'obtenir une meilleure prise de poids.

Dans un deuxième temps ce régime sera remplacé par un autre plus facile à réaliser : ce sera un régime à base de produit 3200 AB des Laboratoires Mead-Johnson (Evansville-Indiana) envoyé directement à notre demande.

Le produit 3200 AB est un aliment synthétique, pauvre en phénylalanine et en tyrosine.

Sa composition en est la suivante :

- dans 100 grammes de poudre, on trouve :
  - 15 g de protides
  - 18 g de lipides
  - 57 g de glucides

- c'est-à-dire qu'après l'avoir dilué dans la proportion suivante : 125 à 135 g de poudre pour 1000 ml, on obtiendra, pour un litre du produit reconstitué :

- 22 g de protides
- 27 g de lipides
- 85 g de glucides

.../...

- 100 g de poudre contenant :

  . 0,08 g de Phénylalanine

  . 0,04 g de tyrosine

- le petit Franck recevra, quotidiennement, une ration alimentaire de 6 biberons de 170 à 180 grammes, contenant 3 mesures, puis 3 1/2 mesure chacun, chacune de ces mesures correspondant à 6,8 g de poudre, soit : 18 mesures correspondant à environ 125 g de 3200 AB, apportant 792 calories/j.

La teneur en phénylalanine et en tyrosine est alors la suivante :

- tyrosine : 40 mg pour 100 g de poudre
  = 48 mg/24 h

- phénylalanine 80 mg pour 100 g de poudre
  = 96 mg/24 h

c'est-à-dire 8 mg/kg/24 h de tyrosine, 16 mg/kg/24 h de phénylalanine.

On voit que la ration minimale de phénylalanine et de tyrosine par kg de poids et par 24 h (25 à 50 mg/kg) est loin d'être atteinte dans ce second régime.

Il devient donc possible de compléter cet apport de phénylalanine et de tyrosine par l'adjonction au 3200 AB de poudre de lait de vache. La teneur de 100 g de poudre de lait commun étant de 1290 mg de phénylalanine et de 1400 mg de tyrosine, une mesure de lait en poudre sera adjointe (5 g) aux 18 puis aux 21 mesures de 3200 AB permettant un apport respectif de 65 mg de phénylalanine et de 75 mg de tyrosine chaque jour.

Le régime etant finalement ainsi conçu :

	phénylalanine	tyrosine
- 21 mesures de 3200 AB :	114 mg	65 mg
- 1 mesure (5 g) de lait en poudre	65	75
	180 mg	140 mg

.../...

soit : 180 mg par jour de phénylalanine = 30 mg/kg/24 h

140 mg par jour de tyrosine = 25 mg/kg/24 h

En résumé : deux régimes successifs seront entrepris.

- l'un associant :

  . Minafen pauvre en phénylalanine et en tyrosine

  . Hydrolysat de caséine Glaxo

  . et enrichi en huile, sucre et farines

- l'autre à base de 3200 AB, enrichi d'une faible quantité de poudre de lait de vache.

1°/ Un apport calorique convenable a pu être réalisé dans les deux cas : 130 calories/kg

2°/ L'équilibre protides-lipides-glucides est favorable et voisin dans les deux cas.

	Protides	Lipides	Glucides
Minafen + Glaxo etc...	13 %	35 %	52 %
3200 AB	10 %	35 %	55 %

3°/La teneur en tyrosine et en phénylalanine des deux régimes est voisine.

- Premier régime =45 mg/kg/24 h de tyrosine
  quantité très faible de phénylalanine

- Second régime = 25 mg/kg/24 h de tyrosine
  = 30 mg/kg/24 h de phénylalanine

soit, environ, 50 mg/kg/24 h des acides aminés dont il fallait étroitement contrôler la prise quotidienne.

La supplémentation en vitamines, en particulier en vitamine D est toujours restée modeste.

.../...

EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE SOUS REGIME

Nous insisterons d'emblée sur la discordance des évolutions clinique et biologique.

- Sur le plan clinique, la maladie va évoluer pour son propre compte, indépendamment de nos efforts diététiques et thérapeutiques

- Sur le plan biologique, les résultats qui vont s'améliorer spectaculairement (cf. chiffres et tableaux)sont ceux de la tyrosinémie et de la tyrosilurie.

Le régime est mis en route le 27 octobre 1969. L'enfant est alors âgé de 8 mois.

- Le premier régime (Minafen + Hydrolysats Glaxo) dure du 27.10.1969 au 30.11.1969.

- Le régime transitoire (Nido entier) du 30.11 au 9.12.1969.

- Le produit 3200 AB du 10.12 au 21.1.70.

EVOLUTION BIOLOGIQUE (FARRIAUX - LILLE)

Avant le régime, la TYROSINEMIE est trouvée successivement à :

- 15,65 mg/100 ml le 30.7.1969
- 15,15 mg/100 ml le 4.8.1969
- 13,34 mg/100 ml le 17.9.1969

Deux semaines après l'instauration du régime, la TYROSINEMIE est tombée à :

- 0,81 mg/100 cc le 15.11.1969.

Avant le régime, la PHENYLALANINEMIE est trouvée successivement à :

.../...

- 5,5 mg/100 ml
- 4,23 mg/100 ml
- 3,00 mg/100 ml

Deux semaines après l'instauration du régime, elle est trouvée à :

- 1,17 mg/100 ml

Avant le régime, la METHIONINEMIE est trouvée aux chiffres suivants :

- 10 mg/100 ml
- 11,29 mg/100 ml
- 9,33 mg/100 ml

Elle tombe, après 15 jours de diététique à :

- 3,62 mg/100 ml

DANS LES URINES, l'excrétion de Phénylalanine et de Méthionine par 24 h varieront de la manière suivante :

Avant le régime :-tyrosinurie 80,7 mg/24 h
- phénylalaninurie 20,6 mg/24 h
- méthioninurie 28,4 mg/24 h

Après 15 jours de diététique restrictive :

- tyrosinurie 5,8 mg/24 h
- phénylalaninurie 0,72 mg/24 h
- méthioninurie 59,7 mg/24 h

L'évolution est donc spectaculaire. On assiste à une normalisation des chiffres de la phénylalanine, de la méthionine et de la tyrosine dans le sang, et de la phénylalanine et de la tyrosine dans les urines. La méthionine, dont le taux paraît s'effondrer dans le sang, est, au contraire, excrétée de manière accrue dans les urines.

Cependant, pendant la période intermédiaire de dix jours entre les deux types de régime, au cours de laquelle il n'a pas été donné de diététique restrictive, on constate qu'immédiatement, la tyrosine voit son taux augmenter dans le sang

.../...

(8,16 mg) et dans les urines (57,2 mg de tyrosine excrétée par 24 heure).

Des dosages plus simples seront réalisés à BORDEAUX par Mme ROULLEAU et permettront de suivre, avec une suffisante précision, l'évolution de la maladie :

- dosage pondéral des acides aminés urinaires :

. le taux des acides aminés urinaires est très augmenté avec cependant d'importantes variations d'un dosage à l'autre :

63,3 mg

8,8 mg/kg/24 h

Ces taux ont été obtenus avant la mise en oeuvre du régime restrictif. Après l'instauration de celui-ci, nous obtiendrons les chiffres suivants :

25,5 mg
18,8 mg/kg/24 h

. l'excrétion de la tyrosine se normalise, mais la méthionine, dont le taux d'excrétion urinaire avait momentanément baissé, voit son excrétion augmenter massivement, peu de temps avant l'exitus du petit Franck.

- réaction à l'alpha-nitroso-beta-naphtol dans les urines :

Cette réaction simple a été très souvent répétée. Elle a permis de contrôler, approximativement, la disparition de la tyrosilurie, tout le long de la durée de la diététique. La moindre interruption du régime entraînait une réapparition massive de celle-ci et était, immédiatement, décelée par cette réaction qui se positivait.

- chromatographie sur papier du sérum :

Celle-ci a permis de tracer un profil approximatif des variations des acides aminés anormalement présents dans le sang.

- la tyrosine, dès l'instauration du régime, restera à des taux voisins de ceux d'un sujet normal (sauf pendant l'interruption momentanée du régime).

.../...

- la méthionine, inversement, restera à des taux nettement supérieurs à la normale.

La surveillance biologique des fonctions hépatiques et rénales du petit Franck donne les résultats suivants pendant la période de traitement :

1 - FONCTIONS HEPATIQUES

1°/ Complexe Prothrombinique :

. ses variations sont insignifiantes

. il restera très bas (10 %) tout au long de notre tentative diététique.

2°/ Métabolisme glucicique :

. la tendance à l'hypoglycémie spontanée va s'accentuer. Les épreuves de charge en Galactose et en Fructose montrent l'incapacité du foie de métaboliser ces deux sucres en Glucose : la glycémie n'augmente pas, à l'inverse de la réductémie

. une épreuve de charge en glucose est réalisée le 13.1.1970.

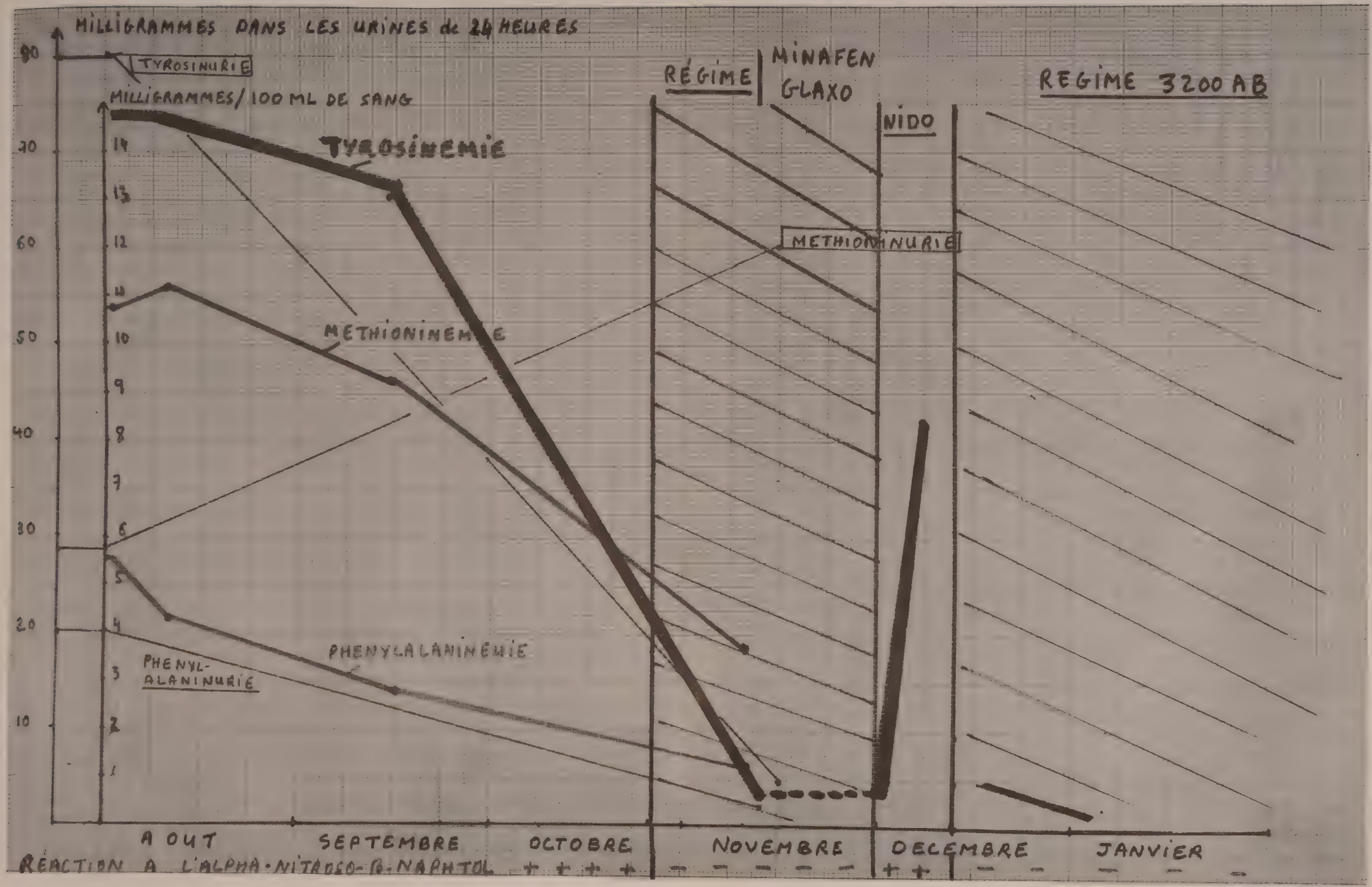
Les chiffres sont alors les suivants :

temps		
	0	0,20 g/l
	30'	0,22 g/l
	60'	0,80 g/l
	90'	0,70 g/l
	150'	0,50 g/l

Il existe ainsi une glycémie de base très faible, et une flèche d'hyperglycémie tardive et peu prononcée.

. des glycémies nycthémérales montrent des chiffres variant de 0,25 g à jeun à 0,96 g après son repas. Il existe donc une certaine "instabilité" de l'équilibre des sucres, sans hypogly-

.../...


MILLIGRAMMES DANS LES URINES de 24 HEURES
TYROSINURIE
MILLIGRAMMES/100 ML DE SANG
TYROSINEMIE
METHIONINEMIE
PHENYLALANINEMIE
PHENYL-ALANINURIE
RÉGIME
MINAFEN GLAXO
NIDO
METHIONINURIE
REGIME 3200 AB
A OUT
SEPTEMBRE
OCTOBRE
NOVEMBRE
DECEMBRE
JANVIER
RÉACTION A L'ALPHA-NITROSO-B-NAPHTOL + + + + − − − − − + + − − − − −

cémie permanente. Le foie ne semble pas capable de maintenir un taux normal de glycémie en dehors et à distance des repas. Notons qu'il n'y a jamais eu de convulsions ; l'hypoglycémie est apparamment bien supportée.

Cholestérol :

total	2,65 g/l	1,1 g/l
estérifié	1,95 g/l	0,5 g/l
total/estérifié	0,75	0,5

Vitesse de sédimentation : 20-45 1-4 1-5

Tests inflammatoires :

thymol : 27° 64° 47° 2° 55° 24°

Hanger : +++ ++ ++ - +- +++

Kunkel : 11 33 18 15 12 17

Transaminases :

S.G.O.T. :	44	115	8	44	120	65	150 unités
S.G.P.T. :	39	20	16	30	133	60	140 unités

O.C.T. et 5' nucléotide-phosphatases

taux normaux

Bilirubinémie (toujours mixte) :

25 9 15 8 30 27 25 mg/l 20 21 mg/l

2 - EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ET HYDRO-ELECTROLYTIQUE

Les variations du pH sont peu significatives et dans les limites de la normale. A deux reprises, il a été à 7,33. Aucune épreuve dynamique n'a été entreprise pour étudier la

.../...

fonction tubulaire dans l'équilibre acido-basique.

Les divers bilans hydro-électrolytiques sont, par contre, assez instructifs :

Cl =	109	108	110	112	meq/l	108	108	104	102	meq/l
Na =	143	135	140	140	"	136	135	130	133	"
K =	4,6	5,1	4,5	3,8	"	4	4,6		4	"

Ces résultats montrent une constante tendance à l'hyperchlorémie et à l'hypokaliémie, témoignage possible d'une acidose hyperchlorémique et hypokaliémique.

3 - FONCTION GLOMERULAIRE

L'urée sanguine est très basse : 0,08 g 0,18 g/l

L'Albuminurie est absente.

Parmi les autres explorations biologiques, notons que les PLAQUETTES semblent, le plus souvent, diminuées sur lame : leur numération donne des chiffres évoluant entre 130.000 et 230.000/mm3. La chute n'est pas très significative.

.../...

EVOLUTION CLINIQUE

Le régime a été bien toléré. L'enfant a toujours terminé ses biberons, a eu de l'appetit, n'a présenté ni refus, ni vomissements, ni diarrhée.

L'enfant n'a présenté aucun trouble neurologique, et son retard psycho-moteur n'a pas été majeur. Il semble avoir toléré, sans convulser, son hypoglycémie intermittente.

Aucun accident hémorragique grave n'a eu lieu, malgré l'importance de son hypoprothrombinémie.

Le petit Franck a bien pris quelques centaines de grammes sous régime, mais ne dépassera jamais 6.500 grammes. La courbe pondérale sera irrégulière, jusqu'au moment où elle ne sera plus interprétable, l'enfant faisant un syndrome de décompensation cirrhotique, avec oedème et ascite.

En fait, la cirrhose va bientôt s'aggraver, malgré l'apparente efficacité biochimique de notre régime, et son équilibre quantitatif et calorique. Un syndrome oedémato-ascitique apparaît brusquement au bout de deux mois de régime : la paroi abdominale est épaisse et distendue, cireuse, luisante, avec une circulation collatérale. Oligurie et prise de poids complètent ce tableau. Une ponction d'ascite ramène un liquide clair, citrin, pauvre en albumine, et sans cellules néoplasiques.

Corticothérapie et spironolactones (Aldactone Byla) permettront de freiner le syndrome de rétention hydrique. L'enfant, qui avait pris plus de 750 grammes, les reperd en quelques jours. La courbe pondérale demeure dorénavant étroitement tributaire des thérapeutiques déplétives instituées, la prise de poids ayant lieu dès la moindre diminution des spironolactones.

.../...

Nous avons la surprise, au décours de la poussée ascitique, de palper un foie de consistance irrégulière, au bord inférieur dentelé, truffé de volumineuses irrégularités. Cependant, il ne dépasse pas de plus de un travers de doigt le gril costal, semblant ainsi ébaucher une atrophie secondaire. Une rate modérément hypertrophiée est également palpable. A ce moment, l'enfant a des constantes biologiques effondrées : T.P. à 10 %, hypoglycémie majeure (0,20 g/l).

Le petit Franck décède le 21 Janvier 1970, au cours d'une varicelle qui n'a pas pris de caractère malin, malgré la corticothérapie et la tendance hémorragique naturelle du petit Franck.

Il a atteint l'âge de 10 mois et demi.

La diététique a été instaurée le 27 Octobre 1969 ; l'enfant a donc été sous un régime pauvre en phénylalanine et en tyrosine depuis environ trois mois, avec une seule interruption de dix jours, entre deux types différents de régime restrictif.

Dès le décès, nous faisons un prélèvement biopsique d'un volumineux fragment hépatique. Ce prélèvement n'avait pas pu être fait du vivant du malade, devant le trop grand risque hémorragique.

Les résultats des dosages enzymatiques sont les suivants (Hôpital Debrousse, LYON. Dr. COLLOMBEL).

Dosage de l'OXYDASE P.H.P.P. : (technique de La Du et Zannoni)

- malade : 0

- témoin : 3 unités.

(une unité correspond au nombre de micromoles de para-hydroxy-phényl-pyruvate oxydé en trente minutes à 37° par 0,1 gramme de foie).

.../...

Dosage comparatif d'autres enzymes hépatiques (dosés sur le même fragment hépatique)

- Galactose-uridyl-transférase : 15,2 Mmole/gramme de foie/heure (activité normale)

- Glucose-6-phosphatase, 1.6 diphosphofructaldolase, 1 Phospho-fructaldolase

Les chiffres sont diminués, mais l'activité enzymatique existe de manière indiscutable.

En conclusion :

Bien que certaines activités enzymatiques soient diminuées, il semble bien exister un déficit prépondérant en P.H.P.P. oxydase. La diminution relative des enzymes hépatiques pouvant être due à une altération du fragment biopsie consécutive, soit aux conditions de conservation durant le transport, soit au délai de prélèvement après la mort (environ une heure).

La nécropsie met en évidence l'existence d'un foie de taille moyenne, à tendance atrophiante, dont l'aspect est extraordinaire : d'énormes nodules, de coloration jaunâtre ou rosée, de la taille d'une noisette à celle d'un oeuf de pigeon, truffent le fois. La consistance de ces nodules n'est jamais dure, mais élastique, ou même molle. Le reste du parenchyme hépatique est de coloration rouge sombre.

La rate est augmentée de volume et congestive.

Anatomo-pathologie (Dr. Cambeilh)

"Il s'agit d'une cirrhose, bien particulière par la disposition de la fibrose : il s'agit tantôt d'une fibrose mutilante et anarchique, qui parvient à isoler les uns des autres des groupes de trois à quatre hépatocytes qui se groupent eux-mêmes en néo-canalicules remplies de bile. Tantôt il s'agit d'une fibrose annulaire remarquable par les variations dans la taille des lobules : ils sont parfois minuscules, parfois énormes (ce sont eux qui, macroscopiquement, tuméfient le foie). Dans ces cas, les hépatocytes offrent d'énormes signes de souffrance allant jusqu'à la cytolyse massive,

.../...

figure 1

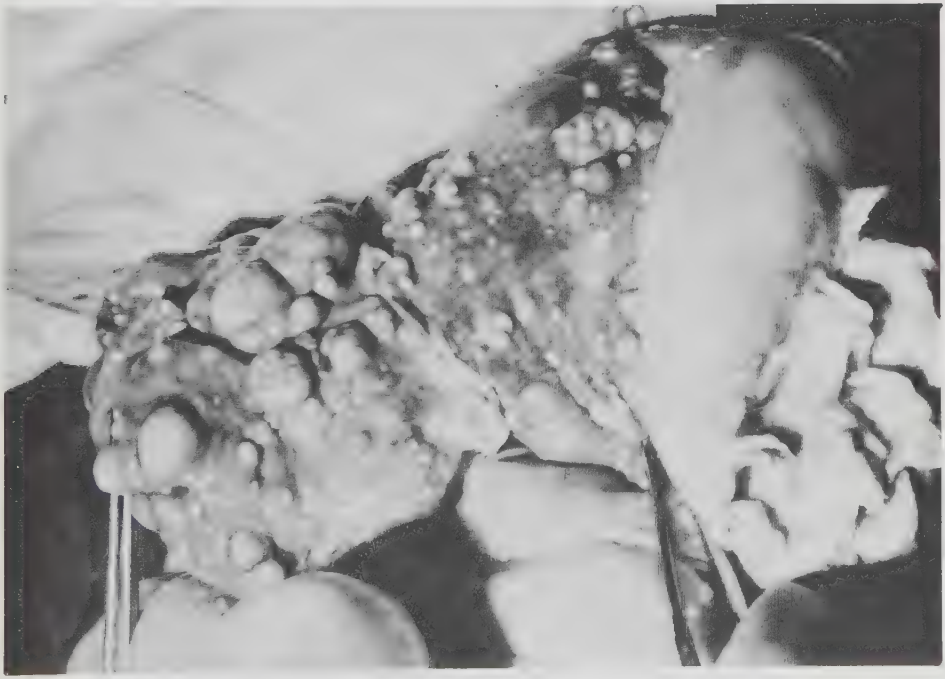


figure 2

figure 3

figure 4

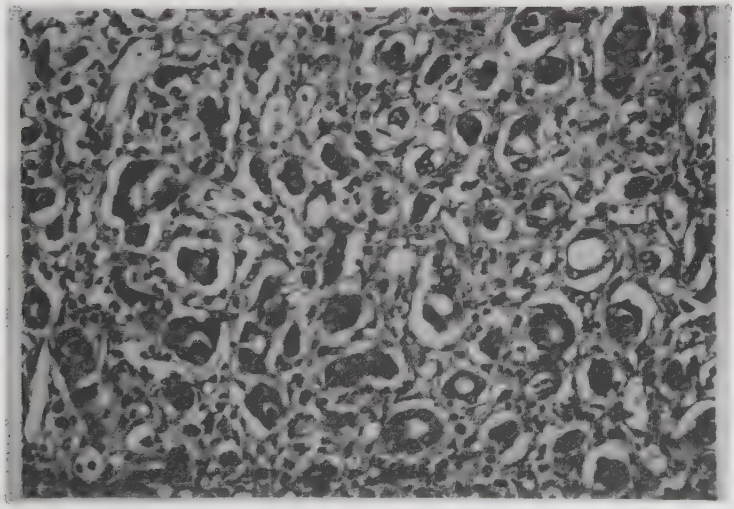


figure 5

avec réaction inflammatoire ou macrophagique. Partout la rétention biliaire est importante.

Dans les nodules cirrhotiques on ne voit que des hépatocytes en état de souffrance cellulaire. Il n'y a nulle part des signes indiquant un processus plus actif, par exemple épithéliomateux.

En définitive, cette cirrhose associe, de manière irrégulière, une intense fibrose disséquante à une fibrose annulaire, avec nodules énormes. La cytolyse et la rétention biliaire sont majeures. Des néo-canalicules pseudo-kystiques, d'importance considérable, apparaissent entre les lobules.

Rein, surrénales, rate, poumons et myocarde : aucun élément spécifique n'est à retenir dans notre observation.

.../...

COMMENTAIRES

La comparaison des cas publiés jusqu'ici (et réunis dans le tableau ci-contre) avec notre observation permet de se faire une idée des différents éléments de cette affection.

1°/ Date d'apparition :

Les premiers signes cliniques sont toujours précoces :

- premières semaines ou mois de la vie le plus souvent (cf tableau)

- parfois plus tard, après quelques années (18, 27).

- quelques cas rarissimes ont été décelés à un âge avancé : entre 20 et 30 ans. Mais leur symptomatologie remontait à la première enfance (58).

- notre cas, quant à lui, se caractérise par son début pratiquement néo-natal (syndrome hémorragique).

2°/ Signes révélateurs :

- retard staturo-pondéral (4 bis,60, 65)

- et surtout, augmentation de volume de l'abdomen, le plus souvent associée à une hépatomégalie et des troubles digestifs (vomissements et diarrhée).

- le rachitisme est d'apparition plus tardive

- il est exceptionnel que l'on ait d'emblée et de manière pratiquement isolée, un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire grave, avec chute irréversible du complexe

.../...

	BABER (4 bis)	SAKAI (65-66)	ROYER (60)	LELONG (39)	d	WOOLF	d (76)	d	d	d	GENTIL (16)	TRON (72)	FRITZELL (14 b)	d	HALVORSEN (27)	d	d	d	d	d	GENTZ (18)	d	d	d	d	d	d	TRON (72)	NORDIO (52)	POINSO (58)	SCRIVER (67)	d	d	d	KOGUT (33)	GENTZ (23)	SASS-KORTSAK (63)	d	d	ARRONSSON (1)	FAIRNEY (13)	HARRIES (30)	GENTZ (20)
Observation				1	2	1	2	3	4	5	1	V	1	2	1 a	1 b	2 a	2 b	3 a	3 b	1 a	1 b	2 a	2 b	3	4 a	4 b	III			1	2	3	4			1	2	3				
Consanguinité	0	+	+	+	+						0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0		0
Caractère familial	0	?		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+		+	+	+			+
Age de début (Années/mois)	6 m	2 a	1 a	3 m							4 m	1 m	1 a		6 m	3 m	5 m	3 m	4 a	1 m	9 m	4 a	3 m	16 m	6 m	5 m	2 a	4 a	4 m	4 a	2 m	8 m	13m	12 m	6 m		1			2 m	10 m	1 m	15 j
Retard statural	+	+	+	+							+		+	0	0	0	0	0	0	0	+	+						+	+						+							
Retard pondéral	+	+	+	+							+		+	0	0	0	0	+	0	+	+	+			+	+	+	+	+		+	+	+	+	+				+			
Hépatomégalie	+	+	+	+							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+				+	+	+	+
Splénomégalie	+	+	+	+							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+				0	0						+	
Ascite		+	0	+							+					+		+			0	0	+	0	0	+	0	0		0	+	+			+	0		+				+
Circulation collatérale				+							+							+	+	+								+		0					+	0						
Rétention biliaire		+	+	+		+	+	+			+		+		0		+			+	+			0		+		0	0	±	+	0	0	0	+	0	+		0		+	+
Insuffisance hépato-cellulaire	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		0	+	+		+	+		+	+			0	0	+		+	0	±	+				+	0	+	+	+	+		+
Réactions inflammatoires	+	+	+	+							+		0	+				+		+	+			0	0	+									+							
Cirrhose histologique	+	+	+	+	+					+	+	+	+	+	+	+		+		+			+	+	+	+	+	+		+	0	+	+	+	+		+	+	+		0	+
Hépatome		+		+																			±												+	0							
Anémie	0	+		+							+		0	+	+	+		+		+	0	0		0	+		0	0		0					+	0	+	+	+				
Thrombopénie				+							+		+	+	+					+	0	+			+	+	0	0		0					0	+	+	+				
Rachitisme		+	+													+		+																			+	+		0	+	
R.V.R.	+			+						+	+		+	+			0			+	+									0	0	0				+	+	+	+	+		
Protéinurie	+			+		+	+	+	+	+	+		0	0	+		0	+		0	0	+	0	±	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+		+		
Glycosurie	+	0	0	+		+	+	+	+	+	+		0	0	+					+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Trouble de concentration				0		0	0	0	0	0	0		+	0							+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Acidose hyperchlorémique	+									+	+		+	+	+							+	+	0		+	+	±	0										±		+	
Hypokaliémie	+			0						+	0		+		±						+	+	+	0			±	+	0						0								
Hyper amino aciduric	+		+	+		+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+		+	+	+	+	0			+	+	0					+	+MET	+			+	+	+	+
Tyrosinurie	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	0			+	+	+						+			+	+	+	+	+
Ac pHP Pyruvicurie		+		+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Ac pHP Lacticurie		+		+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Ac pHP Acéticurie		+		+		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+		+	+	+	+	0			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Hyper amino acidémie						0					+		0	0	0	MET					0	0		0					PHE	MET	MET	0	0	+MET		PHE			+ MET	0	M-PHE		
Hyper tyrosinémie											+		0	+	+	+					+	+		0	+					+												
Age du décès (Années)	2 a	5 a		5 a	2 m	1 m	1 m	2 m	1 a		15 m	1 m	8 a			4 m	5 a	4 m	5 m	6 a			4 m			2 a	4 a	10 a															
En vie (Années)										5 a				5 a	4 a						20 a	8 a		7 a	13 a				14 a	37 a		16 m	30 m	4 a	3 a	4 a		1 a	1 a	4 a	3 a	30 m	17 m	6 m

TABLEAU INSPIRE DE TRON PUIS FARRIAUX, COMPLETE DES CAS LES PLUS RECENTS (les 41 cas de LA ROCHELLE n'y sont pas inclus).

prothrombinique, comme cela a été le cas pour le petit Franck.

3°/ Signes cardinaux :

Ce sont :

. la cirrhose

. le rachitisme vitamino-résistant

. la tubulopathie

LA CIRRHOSE

Elle est précoce et constamment retrouvée, dès les premières semaines de la vie quelquefois. Elle se présente à la palpation sous l'aspect d'un gros foie ferme et régulier. Elle peut, dans certains cas, être plus caractéristique, plus spécifique et plus évocatrice de la tyrosinose, lorsqu'elle donne une impression de gros foie marronné, à bord inférieur irrégulièrement crénelé.

Il s'agit alors d'un stade toujours tardif, faisant évoquer soit un hépatome terminal, soit une cirrhose macronodulaire. Cette palpation a effectivement été typique dans notre cas, mais, semble-t-il, l'aspect caractéristique marronné n'a été retrouvé nettement qu'assez tard, peu de semaines avant le décès du nourrisson.

Cette cirrhose s'accompagne de signes :

- cliniques :

on constate fréquemment une hypertension portale avec splénomégalie modérée et petite circulation collatérale (16, 65).

Il faut noter la rareté de l'ictère comme signe d'accompagnement de cette cirrhose.

- biologiques :

cette cirrhose est marquée sur le plan biologique par une insuffisance hépato-cellulaire, entraînant essentiellement :

.../...

. une chute du taux de prothrombine

. une chute de la protidémie, en particulier de sa fraction sérum albumini-que

. une chute du taux du cholestérol sanguin, en particulier de sa fraction estérifiée

. une certaine tendance à l'hypoglycémie.

- anatomo-pathologiques :

Sur le plan anatomo-pathologique, on constate la présence d'une sclérose annulaire, disséquante, d'une extrême importance, de type peu inflammatoire, déformant le foie en nodules irréguliers, dans certaines formes majeures. S'y ajoutent des altérations cytoplasmiques et nucléaires intenses. On a décrit quelques cas de dégénérescence secondaire de cette cirrhose en hépatome terminal (66, 39, 64).

- l'évolution, enfin :

est directement fonction de l'importance de l'atteinte hépatique, la précocité et l'importance du retentissement clinique et biologique sont de pronostic particulièrement sombres.

Cependant, des formes d'atteinte hépatique pré-cirrhotique ont été décrites, et des survies prolongées sont possibles lorsque l'insuffisance hépatique qui accompagne la cirrhose reste modérée (18, 58).

Il existerait également des formes spontanément régressives, ou guérissant totalement après instauration d'une diététique restrictive, mais ces cas sont encore exceptionnels (30).

LE RACHITISME

Il apparaît en général plus tardivement que la cirrhose : entre 6 et 12 mois, et peut manquer, dans certains cas, où les enfants meurent rapidement avant qu'il ne se constitue.

.../...

In versement, il peut intervenir tard, après plusieurs années d'évolution.

Ces caractères essentiels sont les suivants :

- c'est un rachitisme GRAVE, ostéomalacique, polyfracturaire, déformant.Il peut conduire à un véritable nanisme dysmorphique (58).

- c'est un rachitisme VITAMINO-RESISTANT. Il nécessite des doses considérables de vitamine D quotidiennes, qui n'entraînent souvent qu'une amélioration partielle, tout en faisant courir au sujet les risques d'une hypercalcémie.

- par contre, ce rachitisme tend à disparaître beaucoup plus rapidement en cas de régime pauvre en phénylanine et tyrosine.

Faisons remarquer que dans notre cas, le rachitisme a été aisément évité par un faible apport vitaminique. Il est probable que la survie de notre petit malade a été trop brève pour qu'on puisse en tirer une conclusion particulière.

Son étiologie reste encore controversée. Il ne semble pas être dû à la tubulopathie, malgré le retentissement de celle-ci sur le pool phosphoré. D'après LELONG (39), le rachitisme serait la conséquence d'un trouble de la digestion-absorption du calcium alimentaire entraînant une excrétion fécale anormalement élevée du calcium alimentaire.

LA TUBULOPATHIE

Elle est isolée, ne s'accompagnant d'aucun trouble de la fonction glomérulaire. L'urée et les différentes cléarances sont normales, l'albuminurie est basse ou nulle.

Elle comprend, en général, tous les éléments d'un syndrome de de-Toni-Debré-Fanconi :

- une glycosurie sans hyperglycémie, modérée, intermittente, associant fructosurie, galactosurie, glucosurie, lactosurie.

.../...

- une hyper-amino-acidurie, qui est globale, massive, mais prépondérante pour la tyrosine.

- une hyperphosphaturie, avec chute du phosphore sanguin et effondrement du taux de résorption du phosphore, s'accompagnant d'une augmentation des phosphatases alcalines sanguines.

D'autres signes de tubulopathie peuvent se manifester, mais sont, en général, inconstants et au second plan :

- acidose hyperchlorémique et hypokaliémique (16, 72, 14 bis)

- défaut de concentration des urines, avec des épisodes de déshydratation

- ou, au contraire, déperdition anormale de sodium.

Cette tubulopathie évoque donc le diabète phospho-gluco-aminé avec éventuelle acidose hyperchlorémique du syndrome de de Toni-Debré-Fanconi.

Sur le plan anatomo-pathologique, on constate des altérations du tubule (altérations cellulaires et épaississement de la basale) sans atteinte glomérulaire, interstitielle ou vasculaire.

Cirrhose, rachitisme et tubulopathie sont donc les signes cardinaux de la tyrosinose. D'autres signes cliniques et biologiques peuvent s'y adjoindre :

- troubles digestifs sévères (stéatorrhée) (27)

- manifestations hypoglycémiques majeures signant, en fait, une déchéance hépatique très avancée

- troubles de la pigmentation : l'enfant pouvant être hyperpigmenté, ou, au contraire, hypopigmenté (la tyrosine est une plaque tournante vers la mélanine). Notons que le petit Franck avait une coloration rousse des cheveux, d'une intensité très marquée ; il présentait également un aspect en permanence carminé de ses muqueuses.

.../...

- formes s'accompagnant de manifestations douloureuses par accès, douleurs abdominales et des membres inférieurs, avec atteinte respiratoire et paralysies de type périphérique. Ces crises évoquent la porphyrie aiguë intermittente, sans en avoir les stigmates biologiques. L'origine de ces troubles reste encore discutée (21).

- troubles hématologiques :

  . chute du taux des plaquettes au-dessous de 100.000

  . anémies (quelquefois d'origine hémolytique) pouvant nécessiter des transfusions répétées (63, 64).

4°/ Evolution :

Elle est, en général, sévère.

Cependant, parmi les différents cas connus à ce jour, on peut en schématisant, distinguer plusieurs groupes :

1- Groupe des Tyrosinoses à aspect évolutif aigü (77, 72)

Elles sont caractérisées par :

- un début clinique dès les premières semaines de la vie,

- une insuffisance hépatique importante,

- un décès en quelques mois, voire en quelques semaines, souvent avant l'installation du rachitisme, et alors que les signes tubulopathiques sont encore modérés,

- le tableau clinique est donc pratiquement celui d'une cirrhose,

- le diagnostic est biologique (signes de tubulopathie, dosage des acides aminés dans le sang et les urines...),

- le pronostic étant vite établi devant :

.../...

. les signes d'insuffisance hépatique

. en particulier une hypoglycémie précoce et importante

. et une hyperméthioninémie, signe majeur de déchéance hépatique, quelle qu'en soit l'étiologie.

2 - Les formes prolongées de Tyrosinose

Elles peuvent être subaiguës ou chroniques.

- Subaiguës (25, 67, etc...)

. la cirrhose est constatée vers 6 mois à un an ; habituellement, elle s'accompagne d'insuffisance hépatique et d'hypertension portale sévère

. le rachitisme survient entre 6 mois et 2 ans

. la tubulopathie réalise un syndrome de de Toni-Debré-Fanconi typique, mais toujours au second plan derrière la cirrhose

. l'évolution vers l'exitus survenant en quelques années, dans un tableau de cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique, ou d'hépatome secondaire.

- Chroniques (18, 58, etc...)

Il existe quelques très rares cas de tyrosine de découverte retardée décrite, en particulier, par Poinso et Coll. Leur cas associe :

. un nanisme avec rachitisme polyfracturaire,

. un foie nodulaire, cirrhotique, avec H.T.P. et splénomégalie, mais dont

.../...

l'insuffisance hépatique est modérée

. un diabète phospho-gluco-aminé

. avec augmentation élective dans le sang de phénylalanine et de tyrosine

En conclusion, le pronostic de cette affection est d'autant plus sombre que :

- le début en est plus précoce

- et les signes d'insuffisance hépatique plus sévères.

Il semble donc que le cas du petit Franck soit rentré dans le cadre des tyrosinoses à début rapide et à évolution rapidement aggravée. Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire (hypoglycémie, et surtout chute du complex prothrombinique) ont existé dès les premiers jours de son existence. La cirrhose a secondairement donné lieu à un tableau d'hypertension portale gravissime, dont l'enfant est décédé. A ce stade tardif de l'évolution de la cirrhose le foie donnait une impression macronodulaire extrêmement caractéristique à la palpation.

Il faut toutefois souligner que dans notre observation, la gravité d'emblée du syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire était donc d'un caractère particulièrement péjoratif. Cependant, on a pu noter, dans certaines observations, une remontée du complexe prothrombinique à des taux sub-normaux, grâce à l'instauration précoce d'un régime restrictif. La question reste posée de savoir si une diététique mise en route plus rapidement aurait pu améliorer les fonctions hépatiques.

L'efficacité du régime restrictif a été essentiellement marquée sur le syndrome biologique reflétant la surcharge de l'organisme en tyrosine et en ses métabolites. Nous reconnaissons qu'il n'y a guère eu d'amélioration clinique, et que les signes biologiques d'insuffisance hépatique n'ont guère été modifiée, à l'inverse de certaines rares observations privilégiées.

Doit-on tirer des conclusions pessimistes sur le devenir général des enfants atteints de cette grave af-

.../...

fection ? Pas nécessairement :

- un diagnostic précoce, basé sur la pratique de la chromatographie sur colonnes des acides aminés du sérum de tout enfant ayant une cirrhose ne faisant pas rapidement la preuve d'une étiologie indiscutable,

- une connaissance des techniques diététiques, actuellement mises au point,

- une hospitalisation, puis, il faut le dire, des facilités financières, vu le caractère extrêmement coûteux de cette diététique,

sont autant d'éléments qui pourraient permettre de mettre le traitement en oeuvre alors qu'il peut être encore très efficace, c'est-à-dire dès les premières semaines de la vie alors que le processus cyto-toxique n'a entraîné, au niveau du foie, que des lésions encore reversibles d'hépatite pré-cirrhotique.

.../...

GENETIQUE DE LA TYROSINOSE

La répartition des deux sexes est égale.

Le caractère familial est fréquemment retrouvé ; on constate, en effet :

- la fréquence des cas de consanguinité, avec des parents sains,

- la fréquence des localisations géographiques très limitées, et souvent très isolées, dans lesquelles la population est sédentaire depuis des générations. Dans les cas de Zetterstrom, l'origine de ses 7 malades atteints de cette affection est identique : le village de Borgstena, en Suède.

De même, Scriver décrit de nombreux cas de tyrosinose issus d'une même région du Québec (40 cas groupés dans la région de Chitoumi-Lac Saint Jean). L'étude généalogique dans 29 familles a permis de remonter à un couple ancestral commun, arrivé au Canada en 1644, l'un d'eux, au moins, était porteur de la tare.

Les parents sont en bonne santé :

- les examens biochimiques sont strictement normaux

- Gentz, par contre, a mis en évidence dans un cas récent, une réponse anormale, chez un des parents d'une tyrosinose, à une charge en phénylalanine, à la dose de 50 mg/kg. Celle-ci déclencha une tyrosinurie importante, anormalement haute par rapport à un sujet sain. Nous avons réalisé cette épreuve de charge chez les parents de notre petit patient. Les résultats ne nous ont pas permis de conclure

.../...

à une réponse anormale. Il reste donc très difficile, avec nos techniques actuelles, de déceler, chez les parents, un hétérozygotisme latent cliniquement.

La fatrie est parfois atteinte :

- plusieurs observations décrivent plusieurs cas de cirrhose mortelle dans une même fratrie.

IL S'AGIT DONC, PROBABLEMENT, D'UNE AFFECTION GENETIQUE TRANSMISE SELON LE MODE RECESSIF AUTOSOMIQUE.

Les parents sont hétérozygotes et sains. Leurs descendants risquent d'être :

- homozygotes et donc atteints de tyrosinose, dans 1/4 des cas,

- hétérozygotes et transmetteurs du gène dans 50 % des cas,

- indemnes de toute atteinte dans 1/4 des cas.

L'étude génétique de 26 familles, entreprise par Laberge et Dellaire, sur la population de Chicoutimi, montre les résultats suivants :

- 19 familles ont un enfant atteint seulement.

- 3 familles ont deux enfants atteints seulement

- 4 familles ont 3 enfants atteints.

La fréquence des hétérozygotes dans la population est ici relativement très haute : environ 5 %.

.../...

PATHOGENIE

Les comptes rendus du congrès de Toronto 1966 (Canadian Conference on tyrosinosis) posent le problème de la pathogénie de la Tyrosinose, problème qui a été très discuté. Le déficit en oxydase P.H.P.P. pourrait (Perry) (56) résulter d'une inhibition secondaire à un autre trouble métabolique portant sur la Méthionine. Perry, qui avait déjà décrit un tableau clinique voisin de la tyrosinose chez trois frères encéphalopathes, mais caractéristique par l'hypoglycémie, l'odeur de poisson des urines et l'hyperméthioninémie (autant d'éléments qui figurent dans notre observation de tyrosinose, d'ailleurs), aurait reproduit, expérimentalement, un tableau de tyrosinose, par une surcharge prolongée en méthionine.

En fait, il existe d'indiscutables observations sans hyperméthioninémie et où la tyrosinose s'accompagne d'un déficit net et chiffré de l'oxydase P.H.P.P.

Gaull (15), mit en évidence dans le cas d'une tyrosinose , traitée d'ailleurs avec succès par un régime restrictif "classique", l'existence de troubles enzymatiques dépassant largement le cadre de l'oxydase P.H.P.P., et atteignant aussi bien le catabolisme de la tyrosine que celui de la méthionine :

- métabolisme de la tyrosine

diminution :

. de l'oxydase P.H.P.P.

. de la tyrosine - transaminase

. de la phénylanine-oxydase

.../...

- métabolisme de la méthionine

diminution :

. de l'enzyme méthionine-activante

. de la cysthationine-synthétase

. avec une activité normale de la cysthationase

Ces résultats mettent en cause le caractère spécifique du déficit en oxydase P.H.P.P. et, peut-être dans certains cas bien précis, le rôle de l'insuffisance hépatique dans l'hyperméthioninémie. On doit rappeler, cependant, que depuis longtemps, et ceci de manière indiscutée actuellement, on a constaté le rapport étroit insuffisance hépatique-augmentation du taux de méthionine dans le fois et dans le sérum, à tel point qu'on a pu préconiser de mesurer le degré d'une insuffisance hépatique grave par l'augmentation de la méthioninémie.

On a pu mettre en doute le siège primitif du blocage enzymatique du catabolisme de la tyrosine (Lissitzky) (46). Il y aurait un "défaut d'induction" de la tyrosine - transaminase par son substrat. La nécessité de maintenir une concentration élevée de tyrosine tissulaire, pour un meilleur fonctionnement de la tyrosine-transminase, expliquerait, plus que l'absence ou la diminution de l'oxydase P.H.P.P., l'augmentation "adaptante" de la tyrosinémie. En effet, chez le malade de Poinso, on a constaté :

- lors des épreuves de charge en tyrosine, plus la charge en tyrosine est forte, plus l'excrétion de tyrosine et de dérivés phénoliques est paradoxalement basse : l'excès de tyrosine stimulerait sa propre dégradation.

Il ne nous est pas possible de conclure une telle discussion pathogénique, sinon en soulignant combien le problème reste encore ouvert. En fait, la grande majorité des auteurs admettent un déficit congénital en oxydase P.H.P.P. comme primum movens de cette affection.

.../...

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de la tyrosinose se pose donc essentiellement devant une cirrhose du nourrisson.

Très évocateur quand cette cirrhose s'accompagne de rachitisme vitamino-résistant et de tubulopathie et imposant un dosage de la tyrosinémie et de la tyrosilurie.

Il implique, avant tout, l'élimination des autres cirrhoses de l'enfant et du nourrisson, qui sont rencontrées beaucoup plus fréquemment :

I - GALACTOSEMIE ET FRUCTOSEMIE

qui associent cirrhose, tubulopathie et hypoglycémie.

Le tableau peut être très voisin dans les formes précoces.

Le diagnostic de ces deux types de cirrhose se faisant sur :

- la fructosurie et la galactosurie isolées et massives,

- les épreuves de charge en galactose et en fructose,

- les dosages enzymatiques (fructose1phosphatases ; aldolase hépatique ; galactose-uridyl - transférases hépatiques et des hématies).

Notons que dans les tyrosinoses précoces avec insuffisance hépatique, les épreuves de charge en galactose et en fructose peuvent donner des résultats trompeurs (cf. notre cas). Les épreuves de charge donnent des courbes plates, comparables entre elles et comparables à celles que l'on peut

rencontrer dans la galactosémie et dans la fructosémie : augmentation de la réductémie, sans augmentation de la glycémie vraie dont la courbe reste aplatie.

Ceci s'explique par l'incapacité de la cellule hépatique à fabriquer du glucose à partir de galactose et de fructose par déchéance fonctionnelle majeure. On ne peut donc affirmer l'existence d'une galactosémie ou d'une fructosémie de manière formelle, qu'après avoir réalisé des études enzymatiques.

Lindemann (45) expose une observation de fructosémie chez un nourrisson décédé à l'âge de 1 mois et demi. Le diagnostic enzymatique était formel. Il y avait cependant une nette augmentation de la tyrosine et de la méthionine, et dans l'urine une aminoacidurie généralisée, avec excrétion particulièrement forte de tyrosine et d'acides phénoliques. On comprend dès lors l'extrême difficulté de prouver parfois ce diagnostic, ou seul le dosage enzymatique de fructose-1-phosphate aldolase permet, selon qu'il est positif ou négatif d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de fructosémie.

II - MALADIE DE WILSON

Elle associe cirrhose et tubulopathie. Mais, dans la tyrosinose jamais aucun trouble neurologique pouvant faire évoquer la maladie de Wilson n'a été rapporté. Il faut cependant noter que la céruléoplasmine a été, quelquefois trouvée à des chiffres assez bas dans certaines tyrosinoses. Le bilan de la cuprémie et de la cuprurie permettront toujours de trancher le diagnostic.

III - CYSTINOSE

Elle ne s'accompagne jamais de cirrhose, ce qui permet à priori d'éliminer cette tubulopathie, au pronostic rénal bien plus sévère d'ailleurs que celui de la tyrosinose.

IV - CERTAINES GLYCOGENOSES

hépato-rénales peuvent s'accompagner d'une tubulopathie. Ponction biopsie du foie et ponction biopsie du rein feront le diagnostic devant la surcharge massive de ces organes en glycogène. En fait, ce sont des cas rarissimes.

.../...

V - HYPERMETHIONINEMIE

Décrite par Perry (56), l'hyperméthioninémie associe des troubles neurologiques graves avec cirrhose, tubulopathie et hypoglycémie, celle-ci étant due à une hyperplasie des ilots de Langerhans. Ce syndrome s'accompagne d'une excrétion urinaire de son céto-acide, responsable de l'odeur particulière.

Pour les uns, cette observation correspond, en fait, à un stade aigu de tyrosinose, pour d'autres, on suspecterait un trouble primaire du métabolisme de la méthionine, avec inhibition secondaire de l'oxydase P.H.P.P.

L'expérimentation faite par Perry (57) plaide en faveur de cette seconde interprétation (apparition chez des cobayes soumis à une surcharge prolongée en méthionine, d'un tableau associant retard de développement, dégénérescence du foie (graisseuse) amino-acidurie généralisée, hypertyrosinémie et tyrosilurie). L'épreuve de charge en tyrosine n'apporte pas, selon lui, de retentissement sur le développement des cobayes ni d'atteinte hépato-rénale sérieuse.

VI - Enfin, il est bien exceptionnel qu'on ait à discuter les différentes étiologies possibles d'un rachitisme vitamino-résistant. Celui-ci est, en effet, le plus souvent, découvert dans la tyrosinose alors que les signes hépatiques ont, depuis longtemps, attiré l'attention. Aussi, est d'emblée très évocateur de tyrosinose, un rachitisme qui s'accompagne de cirrhose.

UN AUTRE CADRE PEUT ETRE PROPOSE AU CHAPITRE DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL, CELUI DES ETATS DE TYROSINEMIE TRANSITOIRE AVEC TYROSILURIE qui ont comme caractère essentiel de n'avoir, apparemment, aucune conséquence pathologique.

1 - PREMATURITE

C'est l'étiologie la plus fréquente de ces états de tyrosinémie transitoire avec tyrosilurie. Chez le prématuré, en effet, et ce d'autant plus qu'il est soumis à un régime riche en protides, on rencontre fréquemment une augmentation de la tyrosinémie avec tyrosilurie transitoires. La cause en est

.../...

l'immaturité globale des systèmes enzymatiques hépatiques, ici plus particulièrement marqué au niveau de l'oxydase P.H.P.P.

Le nouveau-né à terme peut également avoir une augmentation transitoire de la tyrosinémie. D'où le danger des régimes restrictifs inutiles, prescrits sur des critères insuffisants. (Lévy) (44) 1,8 % des nouveaux-nés sont hypertyrosinémiques. 75 % sont nés à terme. Des taux dépassant 20 mg/100 ml ont pu être atteints. Cette anomalie se prolonge quelques semaines (9 à 13).

2 - SCORBUT

Par carence en vitamine C, agent réducteur favorisant l'activité de l'oxydase P.H.P.P., certains cas de scorbut peuvent s'accompagner d'anomalies des chiffres de la tyrosine sanguine et urinaire. La vitamine C fait disparaître cette tyrosinurie, alors qu'elle est constamment inefficace dans le traitement d'une tyrosinose vraie.

3 - TOUTES LES ATTEINTES HEPATIQUES SEVERES

s'accompagnent d'un déficit secondaire en oxydase P.H.P.P. et donc d'une tyrosinémie avec tyrosinurie. Le diagnostic peut donc se poser devant, par exemple, une cirrhose gravissime avec tyrosinémie et tyrosinurie. Mais l'absence de tubulopathie, d'une part, et surtout le caractère de cette amino-acidémie (qui est GLOBALE) et non sélective, à la différence de la tyrosinose) permettra d'éliminer rapidement cette cause d'erreur diagnostique.

4 - QUELQUES ETATS PATHOLOGIQUES PEUVENT ENFIN S'ACCOMPAGNER DE TYROSINEMIE AVEC TYROSILURIE

Etats de choc, maladie du collagène, hémopathies, mais il est bien peu probable qu'un diagnostic différentiel se pose réellement dans un tel contexte.

.../...

TRAITEMENT DE LA TYROSINOSE

Nous étudierons surtout ici les différentes tentatives de régime réalisées jusqu'à maintenant et les conclusions pratiques que l'on peut en tirer, le traitement symptomatique restant au second plan.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il associe :

- une vitaminothérapie massive, mais, en général, insuffisante à résoudre le problème du rachitisme vitamino-résistant. Les risques d'hypercalcémie nécessitent de fréquents contrôles de l'équilibre phospho-calcique

- une polyvitaminothérapie (C,B, K...)

- on luttera contre une hypoglycémie menaçante par des perfusions de sérum glucosé hypertonique, par la multiplication des repas riches en hydrates de carbone. On luttera contre un effondrement du complexe prothrombinique par les méthodes habituelles (plasma concentré, sang frais, vitamine K injectable), contre une éventuelle acidose hyperchlorémique, une hypokaliémie parfois associée, par des solutions potassiques, du citrate et du bicarbonate de Na.

Contre une éventuelle hypertension portale, d'origine cirrhotique, avec ascite, corticothérapie et spironolactones permettront, en général, de réduire les symptomes menaçants, au moins dans un premier temps, sans améliorer en rien l'état du foie.

En fait, le seul traitement est un traitement DIETETIQUE.

Il est indispensable d'instaurer un régime pauvre

.../...

en phénylalanine et en tyrosine, EN SUPPRIMANT LE LAIT.

	Phénylalanine	Tyrosine
lait de femme : concentration par litre :	515 mg	5 à 600 mg
lait de vache "	1290 mg	1480 mg

La ration optimale de phénylalanine et de tyrosine devant être dans cette affection, située entre 25 et 50 mg/kg/24 h, pour chacun de ces deux acides aminés (1, 28). Il ne faut pas les supprimer purement et simplement de la ration, car il s'agit d'acides aminés indispensables.

Des tentatives de régime pauvre en phénylalanine et en tyrosine ont été réalisées depuis peu. L'expérience princeps date de 1967 (Halversen).

HALVERSEN - 1967 (28)

Il utilise le CYMOGRAM SANS TYROSINE, qui fournit 45 mg/kg de phénylalanine et 45 mg/kg de tyrosine (car il a été partiellement additionné de lait). Ce régime, commencé chez un enfant atteint de tyrosinose, âgé de 2 ans, est poursuivi deux ans et demi. L'enfant sera grandement amélioré sur le plan biochimique, et assez nettement sur le plan clinique.

KOGUT - 1967 (33)

Utilise, en s'inspirant d'Halvorsen, le LOFENALAC. Le régime instauré permet un apport de 1 gr/kg/24 h de protides, avec 43 mg/kg/24 h de phénylalanine et 5 mg/kg/24 h de tyrosine. Ce régime est instauré chez un enfant de 16 mois.

A 3 ans et demi, l'enfant est toujours en vie sous régime restrictif. Les incidents ont été nombreux (faible prise de poids, troubles cutanés avec alopecie). Cirrhose et rachitisme persistent sans s'être aggravés. Une

.../...

vitaminothérapie D (50.000 u de vitamine D/jour), K, C, B, est adjointe.

L'amélioration biologique est majeure, les fonctions hépatiques et rénales étant très améliorées.

SASS-KORTSAK-JACKSON - 1967 (63)

Font trois tentatives de régimes restrictifs, basés sur un hydrolysat de caséine fourni par les laboratoires MEAD-JOHNSON. Dans cet hydrolysat, certains acides aminés ont été éliminés :

- méthionine, tryptophane, histidine sont ajoutés en excès,

- puis la ration est complétée par l'adjonction de lipides, glucides, sels minéraux et vitamines,

- 100 grammes de produit dilué contiennent ainsi :

. 2,5 g de protides

. 2,8 g de lipides

. 17, 5 g de glucides

. et 105 calories

Deux échecs très rapides, l'exitus intervenant peu de temps après l'instauration du régime, ne permettent pas de porter un jugement sur la valeur de celui-ci.

Une troisième tentative est plus fructueuse. Le régime auquel est soumis un enfant de 3 ans et demi, pendant 7 mois, va entraîner :

- une amélioration biologique, ici aussi rapide et spectaculaire

- une amélioration clinique plus lente, mais assez nette : prise de poids et de taille

.../...

- cependant l'enfant décède au 7ème mois de ce régime, par hépatome secondaire.

GENTZ - 1967 (23)

Utilise un régime basé sur un hydrolysat acide de caséine, additionné de lait. Ce régime permet une diététique assurant :

- 5 g protides/kg/24 h
- 25 mgr/kg/24 h de phénylalanine et autant de tyrosine
- 70 calories/kilo/24 h

avec un équilibre protides/lipides/glucides correct : respectivement 25,21 et 54 %.

Deux tentatives de ce régime sont faites :

1er cas :pendant longtemps ce régime n'aura aucun succès, l'enfant refusant de le prendre à cause de son goût désagréable. Une modification de la présentation permet une acceptation du régime et une prise de poids et de taille excellente. Mais le succès biologique et clinique restera très insuffisant.

2ème cas : même refus du régime, pendant plusieurs semaines. A la reprise d'un régime normal, apparaît un syndrome neurologique suraigü avec convulsions et paralysies. L'enfant a mis 6 mois pour retrouver un équilibre neurologique normal. Il s'est développé ici un syndrome voisin de celui observé dans certains cas de phénylcétonuriques ayant une sur-restriction de phénylalanine.

Cependant, dans les deux cas, une très nette amélioration biologique est constatée :

- normalisation de la tyrosinémie
- disparition de la tyrosylurie

.../...

- normalisation plus ou moins complète des fonctions tubulaires

- les fonctions hépatiques sont peu concernées par l'amélioration, étant peu perturbées au départ.

ARRONSSON - ENGELSON - 1968 (1)

Le régime est ici commencé chez un enfant âgé de 22 mois. Il est instauré très progressivement, en éliminant graduellement les aliments riches en phénylalanine et en tyrosine (viandes, poissons, céréales...), puis en donnant au petit patient un hydrolysat de caséine (Allen et Hamburry's) qui ne contient ni phénylalanine, ni tyrosine, ni tryptophane. Au départ cet hydrolysat de caséine est additionné à du lait. Puis, celui-ci est graduellement diminué, puis supprimé. Crème de lait et hydrolysat de caséine, inversement, sont accrus progressivement. Du tryptophane à la dose de 0,5 g/jour fut adjoint à la ration de l'enfant.

Le régime comprit finalement, lorsqu'il fut définitivement établi :

- 60 g d'hydrolysat de caséine

- 80 g de crème

- 100 g de pommes de terre

- 10 g de blé ou de riz

- et, sans restriction, fruits et légumes pauvres en protides.

Phénylalanine + tyrosine ne dépassent pas, dans ce régime, 50 mg/kg/24 h.

Ce traitement sera d'une remarquable efficacité.

- normalisation de la tyrosinémie et disparition de la tyrosylurie

.../...

- amélioration nette des fonctions tubulaires

- amélioration du rachitisme

- diminution de la taille du foie, avec amélioration nette des fonctions hépatiques

- amélioration de l'état général, avec prise de poids et de taille.

Autant de signes d'une amélioration fragile et reversible : à la moindre relâche de la surveillance diététique, apparaît une aggravation biologique globale puis clinique.

A 3 ans, l'enfant va bien. Le régime est toujours accepté facilement et l'on a pu passer, sans inconvénient, à 100 mg/kg/24 h de phénylalanine + tyrosine. Le besoin en vitamine D reste toujours très important (15.000 unités/24 h).

Cependant, on ne peut pas parler de guérison : la cirrhose persiste, et les fonctions hépatiques restent toujours modérément perturbées.

FAIRNEY - 1968 (13)

instaure un traitement à base d'une mixture synthétique d'acides aminés, pauvres en phénylalanine et en tyrosine, complétée par un apport de protéines naturelles à la dose de 1 g/kg/24 h, ce qui correspond à un apport approximatif de 50 mg/kg/24 h de phénylalanine et de tyrosine.

Le traitement sera modifié en fonction de la tyrosinémie, de la manière suivante :

- si la tyrosinémie = 0,1 mg/100 ml de plasma, on ajoute 0,5 à 1 g de protéines naturelles

- si elle est égale à 2 - 3 mg, on ne modifie pas le traitement

- si la tyrosinémie devient supérieure à 4 mg,

.../...

on diminue l'apport protéique de 0,5 à 1 gramme

Le traitement diététique étant, par ailleurs, complémenté par des sels minéraux, des vitamines, du lait S.M.A. hypoprotidique, du sucre et des fruits.

Les résultats cliniques vont être spectaculaires au bout de quelques semaines, malgré un foie qui reste volumineux à la palpation. De même, les résultats biochimiques seront très nets.

Conclusion d'Angela FAIRNEY :

Le succès, ici démontré, devrait faire du traitement de la tyrosinose une routine, comme pour les autres erreurs du métabolisme de base. Le seul problème est celui du diagnostic précoce.

BODEGARD-GENTZ-ZETTERSTROM - 1969 (5)

Une diététique basée sur le Minafen sans Tyrosine est donnée à un enfant de 2 mois atteint de tyrosinose.(Le minafen étant fourni par les laboratoires Trufood Ltd, Wrenburry, Cheshire, Angleterre). Le minafen est complété par un lait pauvre en protides (S.M.A.), ce régime permit de fournir à l'enfant :

- 60 mg de phénylalanine et 60 mg de tyrosine/kg/24 h

- 110 calories/kg/24 h.

Un net succès biologique sera constaté, mais sur le plan clinique, il n'y aura pas d'amélioration bien marquante : l'enfant, en particulier, ne fait aucun progrès pondéral. On passe alors à 130 calories et 80 mg de phénylalanine et de tyrosine. Les petits progrès cliniques seront momentanés et précéderont de peu l'exitus.

.../...

HARRIES - 1969 (30)

Harries fait un essai diététique inspiré de la technique de Fairney. Il réalise un apport de :

- protéines : 3 à 5 g/kg/24 h
- phénylalanine : 27 mg/kg/24 h
- tyrosine : 25 mg/kg/24h
- méthionine : 75 mg/kg/24 h

Ces trois substances seront données ensuite à des taux supérieurs (respectivement : 75, 80 et 100 mg/kg/24 h.

Après onze mois de régime, on augmentera ensuite davantage encore ces trois corps jusqu'à les introduire, très progressivement, à un taux normal dans l'alimentation.

Ici, le succès clinique et biologique est total. On peut donc parler, dans lecas de Harries, de GUERISON. Une laparotomie, pratiquée alors que l'enfant était soumis à son régime depuis huit mois, montre un foie normal et régulier, seulement un peu augmenté de volume.

CONCLUSION DU CHAPITRE DIETETIQUE

La liste de ces quelques exemples d'essais diététique n'est probablement pas exhaustive. D'autres tentatives ont, peut-être, été réalisées, mais nous en ignorons, pour l'instant les détails et le résultat. Outre l'intérêt que ces observations présentent de proposer avec plus ou moins de précision un protocole pratique de diététique restrictive en phénylalanine et en tyrosine, elles nous permettent de faire le point sur l'intérêt d'une diététique précocement mise en route et strictement établie et suivie.

Dès que le diagnostic de tyrosinose est établi, il est donc indispensable, après avoir fait un bilan biologique complet des différentes fonctions hépatiques et tubulaires, de mettre le nourrisson sous un régime dans lequel la teneur en phénylalanine et la teneur en tyrosine ne dépassent

.../...

pas, au départ, 25 mg/kg/24 h. Différents produits peuvent être utilisés à cet effet, et la manipulation du produit 3200 AB nous semble, en particulier, être particulièrement simple. Pour éviter toute carence d'apport protidique, on devra procéder par ajustements successifs. Cette diététique, sauf cas exceptionnels, devra être poursuivie pendant de nombreuses années, l'augmentation de la charge en phénylalanine et en tyrosine devant être lente et prudente, sous risque d'entraîner une rapide aggravation clinique et biologique.

Cette diététique restrictive a pour le moment bien peu de succès totaux à son actif (ceux d'Harries et d'Angela Fairney), mais beaucoup de succès partiels, avec survie prolongée et amélioration des fonctions tubulaires, et à un degré moindre, des fonctions hépatiques. La cirrhose, une fois constituée, peut-elle involuer sous régime ? Il s'agit d'un problème pour l'instant non résolu. Par contre, un taux de prothrombine très bas n'est pas nécessairement un signe de déchéance hépatique irréversible : en effet, certaines observations soulignent l'efficacité du régime restrictif sur les chiffres de la prothrombine, qui se seraient normalisés.

La nécessité d'un diagnostic précoce et d'un traitement précoce s'impose dans cette affection, comme dans toutes les affections de nature métabolique.

.../...

CONCLUSION

Nous rapportons un nouveau cas de tyrosinose dont les caractères sont les suivants :

- son début est très précoce, néo-natal et marqué par une chute non reversible du taux de prothrombine

- il associe, essentiellement, une cirrhose macronodulaire (où se juxtaposent rapidement des signes de défaillance hépato-cellulaire et des signes d'hypertension portale) et une tubulopathie de type de Toni-Debré-Fanconi

- le rachitisme, dans notre cas, n'a pas eu le temps de se développer, l'enfant décédant à l'âge de dix mois et demi.

Le diagnostic a été porté à la suite d'examens chromatographiques sur colonnes, montrant une augmentation importante de la tyrosinémie, associée à celle de la phénylalanine et de la méthionine ; dans les urines, la tyrosylurie a également été retrouvée.

La biopsie hépatique post-mortem a confirmé le diagnostic de tyrosinose (déficit prépondérant en oxydase P.H.P.P.).

Nos essais diététiques (régime restrictif en phénylalanine et tyrosine) commencés tardivement, n'ont pas permis d'amélioration clinique ou biologique, tout en normalisant les chiffres de la tyrosinémie et de la tyrosilurie.

A la suite de cette observation, nous avons tenté de l'intégrer dans le cadre, encore restreint, des tyrosinoses (notre cas est environ le quatre-vingtième) dont nous

.../...

avons étudié, par ailleurs, les aspects métaboliques, cliniques, biologiques, génétiques et les problèmes diagnostiques que posent ces états pathologiques.

Enfin, nous avons procédé à un rapide recensement des diverses tentatives thérapeutiques ayant eu lieu depuis la première thérapeutique diététique (1967).

BIBLIOGRAPHIE

1 - ° ARRONSSON S , ENGELSON G., JAGENBURG, PALMGREN B.
Long term dietary treatment of tyrosinosis
J. Pediat. 1968 - 72, 620-7.

2 - ° ARRONSSON S, ENGELSON G., JAGENBURG, PALMGREN B.
Clinical effect of low tyrosine-low phenylalanine diet in a case of tyrosinemia.
Symposium of tyrosinisis. Gjessing L.R. Edit. Oslo. University Press, 1966.

3 - ALLEN R.J., FLEMING L. et SPIRITO R.
Variations in hyperphenylalaninemia.
In W.L. Nyhan (ed.)
Amino-acid metabolism and genetic varations.
Mcgraw Hill, New-York 1967.

4 - ° ANTENER I.
Techniques récentes de dosage des acides aminés en pédiatrie et interprétation des résultats.
ANNALES NESTLE n° 54, 1969.

5 - ° BODEGARD G et collaborateurs
La tyrosinémie héréditaire.
Diagnostic différentiel et défaut du traitement diététique précoce.
Acta Paed. Scand., Janvier 69, 58, n° 1, 37-48.

6 - ° BROYER M. et BERGER R.
Tyrosinose.
Presse médicale, 14 et 22 juin 68, 76, n° 27, 1338-1339.

7 - ° BUSCH E.B., PEDERSEN, ZIMMERMANN, NIELSEN et ZACHAN CHRISTIANSEN B.

.../...

Tyrosinose.
Danish med. Bull.
Février 68, 15 n° 2, 44-49.

8 - BUSCH E.B., PEDERSEN, ZIMMERMANN, NIELSEN et ZACHAN CHRISTIANSEN.
Tyrosinosis.
Proceeding of pediatric societies meeting.
June 15, 1966 Acta Paed. Scand. 1967, 56, 565-6.

9 - BERNHEIM M, MONUET, FRANCOIS, LARBRE et FLEURETTE
Cirrhose congénitale familiale avec tubulopathie.
Pediatrie 1967-17, n° 5, 561-567.

10 - COWARD R.F. et SMITH P.
The detection of keto-acids in biologocal fluids by two dimension paper chromatography of 2-4 dinitrophenyl hydrazones.
J. Chromatog 33, 508.

11 - ° CUSWORTH P.C., DUBOWITZ V., and HARVEY C.C. 1966
Hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet 1. 598.

12 - ° DAUCHY F.
Maladies héréditaires du métabolisme de la tyrosine et de la glycine.
Gaz. Med. France 25 Mai 67, 74, n° 15 2965-70.

13 - ° FAIRNEY A.
Diagnostic et traitement de la tyrosinose.
Arch. Dis. Child. 1968, 43, 540-7.

14 - ° FONTAINE G.
Actualités métaboliques en pédiatrie.
(2ème série) 1968

15 - ° GAULL G.E., HARRIS R.C., SOLOMON G.
Tyrosinosis : biochemical and dietary studies
Pediat. res. 1968, 2, 403-404.

16 - ° GENTIL C., VALLETTE A.M., COCHARD A.M., COLIN J., LE MONNIER A., ODIEVRE M., NOCTON F., RIVRON J., ALAGILLE D.
Tyrosinose congénitale.
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 1964, 115, 825.

.../...

17 - ° GENTIL C.
Etude diététique dans la tyrosinose congénitale.
Journées Pédiatriques 1964, p. 133.

18 - GENTZ J., JAGENBURG et ZETTERSTROM R.
Tyrosinémie.
J. of Ped. av. 1965, 66, n° 4, 670-696.

19 - ° GENTZ J., HEINRICH J., LINDBLAD B., LINDSTEDT S., ZETTERSTROM R.
Enzymatic studies in a case of hereditary tyrosinemia with hepatoma.
Acta Paed. Scand. 1969, 58,393-396.

20 - ° GENTZ J., HEINRICH J., LINDBLAD B., LINDSTEDT S. ZETTERSTROM R.
Enzymatic studies in a case of hereditary tyrosinemia with hepatoma.
Acta Paediat. Scand., 1969, 58,393-396.

21 - ° GENTZ J., JOHANSSON S., LINDBLAD B., LINDSTEDT S., ZETTERSTROM R.
Excrétion of Δ aminolevulinic acid in hereditary tyrosinemia
Clin. Chim. Acta, 1969, 23,257-263 (in Press).

22 - GENTZ, J., JOHANSSON S., LINDBLAD B., LINDSTEDT S. ZETTERSTROM R.
Etudes du métabolisme des acides phénoliques dans la tyrosinémie héréditaire par une méthode chromatographique au gaz liquide.
J. Lab. Clin. Med. (in Press).

23 - ° GENTZ J., LINBLAD B., LINDSTEDT S., LEVY L., SHASTEEN W, ZETTERSTROM R.
Dietetary treatement in tyrosinosis with a note of the possible recognition of the carrier state.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 31.

24 - ° GJESSING L.R., HALVORSEN S.
Hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet, 1965, 2, 1132.

.../...

25 - ° HALVORSEN S.
Tyrosinose.
Nschr. Kinderheit, janvier 69, 117, n° 1,31-32.

26 - HALVORSEN S., GJESSING L.R.
Studies on tyrosinosis. I. Effect of low tyrosine and low phenylalanine diet.
Brit. Med. J. 1964, 2, 1171.

27 - ° HALVORSEN, PANDE H., LOKEN A.C., GJESSING L.R.
Tyrosinosis. A study of 6 cases.
Arch. Dis. Child. 1966, 41, 238.

28 - ° HALVORSEN S.
Dietary treatment of tyrosinosis.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 38.

29 - ° HALVORSEN S. and GJESSING L.R.
Symposium on tyrosinosis.
Universitets forlaget, Oslo, 1966.
Clinical studies of dietary treatment of tyrosinosis.

30 - HARRIES J.T. et collaborateurs
Guérison après traitement diététique chez un nourrisson avec les symptômes de tyrosinose.
Arch. Dis. Child., av. 69, 44, n° 234, 258-67.

31 - JAGENBURG R.
The urinary excretion of few amino acids and others amino compounds by the human.
Scandinav. J. Clin.
11, 43, 1959.

32 - ° JAGENBURG R.
The effect of low tyrosine-low phenylalanine diet on the amino-acid metabolism in a case of tyrosinosis.
Symposium on tyrosinosis Gjessing L.R Oslo
University Press, 1966.

33 - ° KOGUT M.D., SHAW K.N., DONNELL G.N.
Tyrosinosis.
Amer. J. dis. Child. 1967, 113, 47.

34 - KOMROWER G.M. et ROBINS A.J.
Les troubles des amino-acides du plasma chez le

.../...

nourrisson. Hyperméthioninémie et tyrosinémie transitoires.
Arch. Dis. Child. Juin 69, 44, n° 235, 418-421.

35 - KRETCHMER N.
Etude d'un mécanisme enzymatique dans la tyrosinurie.
Am. J. Dis. Child., vit 60, 100,n° 4, 605-606.

36 - KVIATKOVSKAYA A.N., KAINOVA A.S. et MIKHAILOUA I.N.
Troubles du métabolisme de la tyrosine dans les collagénoses.
Terapevtitcheskii Arkhiv (Moscou) 1962, 34, n° 7, 58-65.

37 - LA DU B.N.
Techniques of dosage of tyrosine, phénylalanine et tryptophane.
J. Lab. Clin. Med. 1960, 55, 491.

38 - ° LA DU B.N.
The enzymatic deficiency in tyrosinemia.
Amer.J. Dis. Child. 1967, 113, 54.

39 - ° LELONG M. et coll.
Cirrhose congénitale et familiale avec diabète phospho-gluco-aminé, RVR et tyrosinurie massive. Etude métabolique et anatomique.
Revue française et Clin. Biol., janvier 63, 8, n° 1, 37-50.

40 - ° LAROCHELLE J., MARTEZAI A., BELANGER M., TREMBLAY M., CLAVEAU S.C. et AUBING.
Expérience avec 37 enfants atteints de tyrosinémie.
Canad. Med. Ass. J. 1051, 1967.

41 - LEVINE R.J. et CONN H.O.
Métabolisme de la tyrosine chez les patients atteints d'affections hépatiques.
J. Clin. Invest. 46, 2012, 1967.

42 - ° LABERGE C., DALLAIRE L.
Genetic aspects of tyrosinemia in the Chicoutimi Region. Conference on hereditary tyrosinemia.
Toronto 1966.
Can. Med. Ass. J., 1967, 97,1099-1100.

.../...

43 - ° LABERGE G.
Hereditary tyrosinosis in a french canadian isolate.
Am. J. Human Gen. 1969, 21, 36-45.

44 - ° LEVY H.L., SHIH V.E., MADIGAN P.M., MAC-CREADY R.A.
Transient tyrosinemia in full term infants.
JAMA. 1969, 209, 249-250.

45 - ° LINDEMANN R., CJESSING L.R., PERTON B., HALVORSEN S.
Fructosaemia "Acute-tyrosinosis".
Lancet 1969, 1, 891.

46 - ° LISSITZKY S., LAURENT B., BERNARD P. et FENASSE R.
Etudes expérimentales sur un cas de tyrosinose. Nouvelle hypothèse pathogénique.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1969, 14, 19-30.

47 - ° LISSITZKY S., LAURENT B., BERNAR P., et FENASSE R.
Etudes expérimentales sur un cas de tyrosinose.
Nouvelle hypothèse pathogénique.
Revue Française Et. Clin. Biol. Janvier 69, 14, n° 1, 19-30.

48 - MAC LAMAN M.W. et ROBINS E.
Flurometric method for the determination of phenylalanine in serum.
J. Lab. Clin. Med. 59 : 885, 1962.

49 - MEDES G.
A new error of tyrosine metabolism : tyrosinosis.
Biochem. J. 1932, 26, 917.

50 - MENKES J.H., AVERY M.E.
The metabolism of phenylalanine and tyrosine in the premature infant.
Bull. John Hopkins Hosp. 1963, 113, 301.

51 - MORE S.D., SPACKMAN H., et STEIN W.H.
Chromatography of amino acids on sulforats polystyrene resins : an improved system.
Anal. chem. 30 : 1185, 1958.

52 - ° NORDIO S., ANTENER I., KAESER M., GATTI R.
Hepato tubular syndrom with tyrosinemia-tyrosiluria.

.../...

Relationship with tyrosinosis.
Ann. Paediat. 1966, 207, 201.

53 - ° PARTINGTON H.W. et coll.
La tyrosinémie du nouveau-né. Etude suivie.
Arch. Dis. Child. av 68, 43, n° 228, 195-99.

54 - PARKINGTON M.W. et HAUST M.D.
Un malade avec tyrosinémie et hyperméthioninémie.
Ass. J. 97, 1059, 1967.

55 - PARTINGTON M.W., HAUST M.D. and MATHEWS J.
The relation of plasma tyrosine level to weigt gain of premature infants.
J. Ped. 68 : 749, 1966.

56 - PERRY T.L.
Tyrosinemia Associated with hypermethioninemia and islet cell hyperpla
Conference on hereditary tyrosinemia. Toronto 1966.
Can. Med. Ass. J. 1967, 97,1067-1072.

57 - PERRY T.L., HARDWICH S., HANSEN S., POHLMANN L., WARRINGTON P.D.
Methionine induction of experimental tyrosinaemia.
J. Ment. Def. 1967, 11, 246-253.

58 - ° POINSO R., LISSITZKI S., BERNARD P.M., FENASSE F., LAURENT M., Mme DUVEAU
A propos d'un cas de tyrosinémie avec cirrhose congénitale et tubulopathie.
Bull. Mem. Soc. Hop. Paris, 1965, 116, 1357.

59 - ° ROYER P.
Erreurs du métabolisme des acides aminés.
EMC, Pediatrics, fasc. 4059 p. 10 6-1966.

60 - ° ROYER P., BERNARD R., BOISSIERE H., MAESTRAGGI P., ROUSSEL A.
Cirrhose hépatique avec rachitisme secondaire et tyrosinurie.
Pédiatrie, 1961, 16, 510.

.../..

61 - STAUFFER U.G.
Tyrosinemie.
Schweiz.Med. Wschr, 5 nov. 66, 96, n° 44, 1493-1494.

62 - ° SASS-KORTSAK A., FICICI S., PANNIER L., HOOH S.W., FRASER D., JACKSON S.H.
Secondary metabolic derangements in patients with tyrosiluria.
Cand. Med. Ass. J.97 : 1097, 1967.

63 - ° SASS-KORTSAK and coll.
Observations on treatment in patients with tyrosiluria.
Canad. Med. Ass. J., 97 : 1089, 1967.

64 - ° SASS-KORTSAK and coll.
Clinical and biochimical study ot three patients with tyrosyluria.
Conference on hereditary tyrosinemia, 1966.
Can. Med. Ass. J. 1967, 97, 1056-1058.

65 - ° SAKAI K., KITAGAWA T.
An atypical case of tyrosinosis.
part. 1 - clinical and laboratory findings
part. 2 - a research on the metabolic bloc.
Jikeī, Med. J. 1957, 4, 11.

66 - ° SAKAI K., KITAGAWA T., YOSHIOKA K.
An atypical case of tyrosinosis.
part. 3 - the outcome of the patient. Pathological and biochimical observations of the organ tissues.
Jikeī, Med. J. 1959, 6, 15.

67 - ° SCRIVER C.R., SILVERBERG M., CLOW C.L.
Hereditary tyrosinemia and tyrosyluria : clinical report of four patients.
Conference on hereditary tyrosinemia. Toronto 1966.
Canad. Med. Ass. J., 1967, 97, 1047-1050.

68 - ° SCRIVER C.R., PARTINGTON M. et SASS-KORTSAK
Conference on hereditary tyrosinemia.
Canad. Med. Ass. J., 97, 1045, 1967.

69 - ° SCRIVER C.R.
The phenotypic manifestations of herediatry tyrosine-

.../...

mia and tyrosiluria :
A hypothesis. Conference on hereditary tyrosinemia 1966.
Canad. Med. Ass. J., 1967, 97, 1073-1075.

70 - SYNDERMAN S., HOLT E., NORTON P., ROITMAN E. et PHANSALKAR S.
The plasma aminogram. Influence of the level of proteins intake and a comparaison of whole protein and amino-acid diets.
Pediat. Res. 2, 131, 1968.

71 - STEIN W.H. et MOORE S.
Automating recording apparatus for use in the chromatographie of amino-acids.
Analyt. Chem. 30 : 1190, 1958.

72 - ° TRON P.
Tyrosinose congénitale.
Arch. Franc. Pédiat. 1966, 23, 935.

73 - VELLAN E.J., GJESSING et SEIP
Les amino-acides des phanères dans la cystinose ; l'homocystinurie, la maladie de Folling et la tyrosinose.
Acta Paed. Scand. Mai 69, 58, n° 3, 287-289.

74 - ° WADMAN, VAN SPARY, MAAS, KEETING
Un cas exceptionnel de tyrosinose.
J. Ment. Défic. Res. 1968, 12,269-81.

75 - WALKES T.L. et UDENFRIEND S.A.
Fluorometric method for estimation of tyrosine in plasma and tissues.
J. Lab. Clin. Med. 50, 733, 1957.

76 - ° WOOLF L.I.
Inborn hepato-renal dysfonctionnement.
In J. Cjessing ed. ; symposium on tyrosinosis.
Oslo University Press, Oslo 66.

77 - ° WOOLF L.I.
Tyrosinose
Dysfonctionnement hépato-rénal congénital.
Soc. Med. Sept. 66, 59, n° 9, 814-15.

.../...

78 - ° WOOLF L.I.
Infants lacking P.H.P.P. hydroxylase.
p. 24 in Symposium on tyrosinosis IR Cjenning edition Oslo 66.

79 - WONG P.W.K., LAMBERT A.M. et KOWROWER G.M.
Tyrosinemia and tyrosiluria.
Rev. Med. Child. Nem. 9 , 551, 1967.

80 - ° Une anomalie du métabolisme de la tyrosine : la tyrosinémie.
Ann. Ped. (sem. hop. Paris) Août-Sept. 65, 41, n° 38-39 - 8/9, 2207 p. 579.

81 ° - Hypotyrosinasémie.
Méd. et Hyg. 21 av. 65, 23, n° 684, 411.

82 - ° Tyrosinémie héréditaire.
J.A.M.A. 18 Mars 68, 203, n° 12, 1062.

83 - ° Trouble du métabolisme de la tyrosine.
Briti. Med. J., 31 Août 68, 3, n° 5617, 511-12.

84 - ° ZETTERSTROM R.
Tyrosinosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1963, 11, 220.

ADDITIF A LA BIBLIOGRAPHIE

4 bis ° BABER M.D.
A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome.
Arch. Dis. Child. 1956, 31, 335.

14 bis - °
FRITZELL S., JAGENBURG O.R., SCHNURER L.B.
Familial cirrhosis of the liver, renal tubular defects with rickets and impaired tyrosine metabolism.
Acta Paediat. Scand. 1964, 53, 18.

(°) Les bibliographies marquées ° ont été plus particulièrement utilisées.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes Condisciples, Je promets et Je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, Je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, Je les instruirais ou les soignerais sans salaire ni engagement.

Si Je remplis ce Serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si Je le viole et que Je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu
Le Doyen :
H. BRICAUD

Bon à imprimer
Le Président de Thèse :
P. VERGER

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 2 Septembre 1970
Le Recteur de l'Université :
J. BABIN